Aus der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
und aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts der Universität Tübingen

Quantitative Bestimmung peripherer arterio-venöser Shunts mittels radioaktiv markierter Mikrosphären

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karl-Heinz Friese
aus Stuttgart
1981

Aus der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
und aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts der Universität Tübingen

Quantitative Bestimmung peripherer arterio-venöser Shunts mittels radioaktiv markierter Mikrosphären

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karl-Heinz Friese
aus Stuttgart
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Feine
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Inhaltsverzeichnis

		Seite
0.	Einleitung und Problemstellung	1
1.	Beschreibung der ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären	6
1.1.	Herstellung und allgemeine Eigenschaften der Tc-HAM	6
1.2.	Nebenwirkungen und Toxizität der HAM	7
1.3.	Physikalische Eigenschaften von ^{99m}Tc	11
1.4.	Strahlenbelastung	12
2.	Theorie der quantitativen Szintigraphie mit Anwendung auf die Ganzkörperszintigraphie und deren Auswertung	14
2.1.	Theorie der quantitativen Szintigraphie	14
2.2.	Methodik der Aufnahme	16
2.3.	Datenerfassung und Rechnersystem	17
2.4.	Herstellung des Transmissionsszintigrammes	20
3.	Modellversuche	21
3.1.	Methodik	21
3.2.	Ergebnisse	25
4.	Tierversuche	31
4.1.	Methodik	33
4.2.	Ergebnisse	39
5.	Untersuchungen an Menschen	55
5.1.	Methodik	57
5.2.	Ergebnisse	61
6.	Diskussion	69
7.	Zusammenfassung	77
8.	Literaturverzeichnis	79

Häufig verwendete Abkürzungen

A, B, C	Injektionsdosis in mCi
a, b, c	Impulsrate in Counts per minute
CPM	Counts per Minute
HAM	Humanalbumin-Mikrosphären
HWZ	Halbwertszeit
HMV	Herzminutenvolumen
MAA	Makroaggregiertes Albumin

0. Einleitung und Problemstellung

Periphere arterio-venöse Anastomosen wurden schon vor über 200 Jahren von HUNTER (48) erwähnt. Bereits 1707 hat der holländische Anatom LEALIS-LEALIS eine Anastomose zwischen der a. und v. spermatica beschrieben (100).

Im allgemeinen versteht man unter einer "arterio-venösen Anastomose" eine physiologischerweise vorkommende präkapilläre Verbindung zwischen arteriellem und venösem System (100); unter "arterio-venöser Fistel" eine nichtphysiologische Verbindung zwischen Hoch- und Niederdrucksystem (86); werden arterio-venöse Anastomosen im Überschuß perfundiert, werden sie zu "Vorzugskanälen" und führen zum funktionellen "Shunt" (43).

Physiologische arterio-venöse Anastomosen sind an fast jeder Stelle des Körpers beschrieben, besonders häufig in Hand, Zunge, Magen, Milz, Ovar, Akren, Nase, Lippen, Ohrmuschel, Schwellkörper und Corpus cavernosum recti, nicht dagegen in Gehirn, Wirbelsäule und quergestreifter Muskulatur (42,43,100).

Nichtphysiologische arterio-venöse Fisteln können angeboren oder erworben sein, wobei das Verhältnis angeboren zu erworben zwischen 4 : 6 und 1 : 9 schwankt (52). Etwa 60 - 70 % der Fisteln betreffen die untere Extremität (52).

Arterio-venöse Shunts treten häufig im Rahmen anderer Grundkrankheiten auf. Dazu gehören das kapilläre, kavernöse und senile Hämangiom, der Morbus Rendu-Osler-Weber, der Naevus flammeus, das Sturge-Weber-Syndrom, das Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom, das F. P. Weber-Syndrom, das kongenitale Akroangiomatom, der Glomustumor, der Morbus Paget und das Aneurysma (1, 39, 94, 108, 115).

Traumatische arterio-venöse Fisteln entstehen besonders häufig durch Schuß-, Granatsplitter- und Stichverletzungen, bei Knochenbrüchen und iatrogen bei Punktionen (10, 23, 59, 64, 83, 84, 104). Therapeutisch werden arterio-venöse Shunts zur Dialyse angelegt. Die therapeutische Anwendung zur Behandlung ungleicher Beinlängen (81) und zur Durchblutungsverbesserung hat sich nicht bewährt (20).

Ein arterio-venöser Shunt kann zu mehreren Symptomen und Komplikationen führen, was jeweils von der Hämodynamik und Lokalisation der Shuntgefäße abhängt.

Lokale Komplikationen sind Varizen und Varizenblutungen in jungen Jahren, Hautulzera, vermehrter Haarwuchs, Schwitzen, Hypertrophie der Extremität, Temperaturunterschiede über 5 K, Dauerschmerz, Schwirren, pulsierende Masse, Neuritis, Hyperpigmentierung, periphere Ödeme wegen vermindertem Lymphabfluß und venöses Aneurysma.

Kardiale Symptome einer arterio-venösen Fistel sind Tachykardie, erhöhter systolischer und verminderter diastolischer Blutdruck, Herzdilatation, EKG-Veränderungen und Erhöhung des Herzminutenvolumens bzw. eine Herzmehrbelastung, die sich bei einem Shunt bis zu 90 % nach der Formel:

$$\text{Herzmehrbel.} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right) = \frac{\text{Shunt in \%}}{\text{100-Shunt in \%}} \times \text{normale Durchblutung/min der Extremität}$$

errechnen läßt. Der Ruheflow einer Extremität kann dabei bis zu 1060 % erhöht sein (13, 56, 85, 94, 98, 112, 113).

Für die hämodynamische Größe einer Kurzschlußverbindung gibt es folgende drei Definitionen:

1. Die absolute Größe der Kurzschlußverbindung in $^{ml}/_{min}$ ist die Menge des Flusses einer zuführenden Arterie, die, ohne das Kapillarbett zu passieren, direkt in eine Vene mündet.

2. Die relative Größe der Kurzschlußverbindung in % gibt den Anteil des Flusses der zuführenden Arterie an, der, ohne das Kapillarbett zu passieren, direkt in eine Vene mündet:

$$\text{Shunt } (\%) = \frac{\text{Flow}_{\text{Fistel}}}{\text{Flow}_{\text{zuführende Arterie}}} (\%)$$

3. Die relative Größe in % des HMV einer Kurzschlußverbindung gibt an, um wieviel % das normale HMV durch den Shunt vergrößert wird:

$$\text{Shunt } (\% \text{ des HMV}) = \frac{\text{HMV}_{\text{aktuell}} - \text{HMV}_{\text{normal}}}{\text{HMV}_{\text{normal}}} (\%)$$

Bei der klinischen Untersuchung stellt man bei Vorliegen einer arterio-venösen Fistel über dieser ein systolisch-diastolisches Geräusch und ein Schwirren fest (s. o.). Zur weiteren diagnostischen Abklärung stehen mehrere klassische und nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Klassische Untersuchungsmethoden:

1. Die klassische Nachweismethode einer arterio-venösen Fistel ist die Angiographie.

2. Quantitativ können arterio-venöse Kurzschlußverbindungen nach dem Prinzip von Fick errechnet werden:

$$\text{Shunt } (\%) = \frac{O_2 \text{ Vene nach Fistel} - O_2 \text{ Vene vor Fistel}}{O_2 \text{ Arterie} - O_2 \text{ Vene vor Fistel}} (\%)$$

3. Ebenso können Shunts mit Hilfe der Indikatorverdünnungsmethode quantifiziert werden, wobei als Indikatoren Farbstoffe, z. B. Evans Blue, Kälte oder Protonen zur Verfügung stehen. Der Indikator wird in die Arterie vor dem Shunt injiziert und dessen Konzentration c(t) in der Vene nach dem Shunt bestimmt. Aus der Rezirkulationskurve läßt sich der Shunt errechnen.

Zur Sicherung der Diagnose wurden folgende nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden entwickelt:

1. Qualitativ kann eine arterio-venöse Fistel nachgewiesen werden durch Injektion von reinem TcO_4 oder durch in vivo mit ^{99m}Tc markierten Erythrozyten und Verfolgung des Bolus mit der Anger-Camera (11, 71).

2. Ebenso kann man nach Injektion von TcO_4, Tc-HAM und/oder Tc-S-Kolloid aus der Weichteilverteilung auf das Vorhandensein von arterio-venösen Shunts schließen (50, 52, 53, 67, 79).

3. Die quantitative Bestimmung von Shunts war anfangs mit Isotopen nur bei Versuchstieren, zumeist Kaninchen, Hunden und Ratten, möglich. Nach der Injektion von Mikrosphären, die mit ^{99m}Tc, ^{141}Ce, ^{51}Cr, ^{85}Sr, ^{95}Nb, ^{141}J, ^{46}Sc oder ^{169}Yb markiert waren, wurde jedes einzelne Organ extrakorporal im Szintillationszähler oder Armac Counter gemessen, um daraus den Shunt zu berechnen (14, 21, 25, 51, 95).

4. Periphere Shunts können auch mit Hilfe der Indikatorverdünnungsmethode und freier Isotopen als Indikator quantifiziert werden (40).

5. Bei einer weiteren Methode wird zunächst eine geringe Menge ^{131}J-MAA oder ^{99m}Tc-HAM, die sonst meistens zur Lungenszintigraphie verwendet werden, in die v. cubitalis injiziert und die Aktivität über der Lunge mit einer Anger-Camera (4,5) gemessen. Danach wird eine größere Menge Aktivität in die betreffende Arterie vor dem Shunt gespritzt und der Anstieg über der Lunge registriert. Aus den gespritzten Aktivitäten und über der Lunge gemessenen Impulsraten wird der Shunt in % berechnet (22, 41, 58, 60, 62, 63, 72, 74, 78, 89, 90, 117).

6. Mit nur einer Injektion kommen KUNKEL et al. (57) aus, die MAA intraarteriell injizieren und einen Scan der Lunge und der entsprechenden Extremität aufnehmen und daraus den Shunt errechnen.

7. MALOV et al. (66) injizierten ^{131}J-MAA nach Seldingertechnik in die Aorta und fertigten ein Ganzkörperszintigramm zur Shuntberechnung an. An dem Szintigramm wurden keinerlei Korrekturen wie Transmission usw. durchgeführt.

Im Rahmen der seit mehreren Jahren in Tübingen laufenden Untersuchungen zur Shunt-Szintigraphie (7, 8, 30, 73, 93, 96, 97) wurde eine Methode entwickelt, die auf der Basis der Ganzkörperverteilung intravasal applizierter ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären einen arterio-venösen Shunt berechnet.

Das Prinzip der Methode zur Bestimmung peripherer arterio-venöser Shunts besteht darin, daß intraarteriell applizierte Partikel normalerweise im ersten Endstromgebiet fixiert werden. Bei einem arterio-venösen Shunt gelangt ein Teil der Partikel in den venösen Kreislauf und wird somit in der Lunge fixiert. Das Verhältnis der im arteriellen Endstromgebiet und in der Lunge gespeicherten Aktivitäten ist ein Maß für die Shuntgröße, wenn die verschiedenen lokalen Aktivitäten im Ganzkörperszintigramm differenziert werden können und szintigraphisch gleichwertig erfaßt werden.

Meine Aufgabe bestand darin, die in Tübingen entwickelte Methode zur Shuntmessung auf ihre Anwendbarkeit und Genauigkeit bei peripheren arterio-venösen Shunts zu überprüfen.

Dazu werden an Hand der Literatur die Eigenschaften der Tc-HAM untersucht, die Theorie der quantitativen Szintigraphie wird dargestellt, und der Rechner sowie dessen Programmabläufe werden beschrieben.

Zur praktischen Überprüfung wurden 182 Szintigramme von Modellen, Kaninchen und Menschen sowie zahlreiche Transmissionsszintigramme angefertigt. Diese Versuche werden erläutert, diskutiert und mit anderen Methoden verglichen.

1. Beschreibung der ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären

1.1. Herstellung und allgemeine Eigenschaften der Tc-HAM

Die HAM wurden 1968 von ZOLLE et al. (122) eingeführt.

Mikrosphären werden hergestellt, indem eine Lösung von humanem Serumalbumin in Öl auf etwa 150° C erhitzt wird. Durch Wasserverdampfung und Ausdehnung des Proteins wegen der Hitzedenaturierung entstehen kompakte Mikrosphären. Siebt man die entstandenen HAM aus, erhält man die gewünschte Größe. Ausführliche Beschreibung der Herstellung der HAM siehe in der Literatur (18, 80, 91, 92, 121, 122, 123). Es wurden ausschließlich Brand Instant Microspheres der Minnesota Mining and Manufacturing (3M) Company benutzt, die in Gläschen geliefert werden. In diese Gläschen wurden zur radioaktiven Markierung 10 - 15 mCi TcO_4 gespritzt, die aus einem Mo/Tc-Generator gewonnen worden waren. Die Gläschen wurden mit physiologischer NaCl-Lösung auf etwa 10 ml aufgefüllt, etwa 15 s geschüttelt und dann für ca. 10 min in ein Ultraschallbad gestellt. Die benötigte Menge an Mikrosphären konnte danach entnommen werden.

Ein Gläschen enthält 5 mg Albumin-Mikrosphären, 100 - 250 mg Zinn und 6 mg Pluronic F-68. Die 5 mg Mikrosphären entsprechen 925 000 $\pm$ 30 000 Partikeln. Der Durchmesser von 95 % der markierten Partikel beträgt zwischen 10 und 45 µm, die HAM werden zu 95 % oder mehr radioaktiv markiert (109).

Die Mikrosphären sind kleine Kügelchen. Ihr Durchmesser stimmt im wesentlichen mit den von Hersteller angegebenen Werten überein (118).

Die HAM der 3M Company haben ein spezifisches Gewicht von 1,3, verglichen mit dem Blut von 1,05. Das spezifische Gewicht sollte dem der Erythrozyten angenähert sein, damit die Mikrosphären sich im Blut wie Erythrozyten verteilen. Das gleiche gilt für die Größe (16).

Mikrosphären werden im strömenden Blut von Erythrozyten umlagert. Sie fließen im wesentlichen paramedian, an den Kanten finden sich sehr wenige Partikel (75, 82).

Um eine statistische Zufallsverteilung zu erreichen, dürfen nicht zu wenige Partikel verwendet werden.
BUCKBERG et al. (16) forderten als Minimum 400 Mikrosphären, WARREN et al. (118) gaben als Minimum 5000 Mikrosphären an, HECK et al. (45) nahmen für ein Lungenszintigramm 60 000 - 150 000 Partikel. Die voneinander abweichenden Angaben resultieren aus unterschiedlicher Partikelgröße. In den eigenen Untersuchungen wurden etwa 60 000 Partikel verwendet.

Während Kohle-Mikrosphären auch nach Tagen nicht abgebaut werden, werden die HAM nach relativ kurzer Zeit abgebaut (51). Je nach Autor beträgt die Halbwertszeit in der Lunge 140 min (27), 180 min (33, 45) bzw. 220 min (65). Nach drei Tagen sind keine Partikel mehr in der Lunge nachweisbar (89, 105). Die Halbwertszeit ist auch von bestimmten Erkrankungen abhängig. So haben Asthmatiker eine höhere und Lungenkranke eine niedrigere HWZ (19, 65). Außerdem gilt zumindest bei MAA, daß die HWZ um so größer ist, je größer die Partikel sind (107).

Durch histologische Untersuchungen an Tieren und Menschen wurde festgestellt, daß die Mikrosphären die Lumina der Kapillaren und präkapillären Arteriolen füllen und vollständig verstopfen. Größere Gefäße sind nicht betroffen (105, 111). Bei der von uns verwendeten Dosis von ca. 60 000 HAM oder 0,3 mg Albumin/Patient, d. h. ca. 0,005 mg Albumin/kg KG wird etwa jede 10 000. Kapillare verstopft (44, 72).

1.2. Nebenwirkungen und Toxizität der HAM

Tieruntersuchungen mußten mit weitaus höheren als von uns verwendeten Dosen durchgeführt werden, um toxische Reaktionen hervorzurufen.

SZYMENDERA et al. (105) injizierten in zwei Versuchsreihen in Mäuse 0,38 - 0,87 mg/kg KG bzw. 7,7 - 9,6 mg/kg KG J-MAA.

Einige Stunden nach der Injektion antworten die verstopften Gefäße mit einer entzündlichen Reaktion mit einem Maximum nach drei Tagen, das durch Fibrinexudation und Lymphozyteninfiltration um die verstopften Gefäße gekennzeichnet ist. Am sechsten Tag geht die Entzündung entweder in ein proliferatives Stadium mit Bindegewebsbildung und Untergang von Gefäßen oder zur Makrophageninvasion über, was zur kompletten Reabsorption der entzündeten Herde führt. Gleichzeitig werden die Mikrosphären aufgelöst und die verstopften Gefäße wieder durchgängig. Dies führt zwischen dem sechsten und siebten Tag zur fast kompletten Klärung der Lungen. Ein kompletter Gefäßverschluß führt zur Hyperämie des umgebenden Gewebes, zur Blutung in die Alveolen, zum Infarkt und zu Ödemen.

Hyperämie und Hömorrhagie kann in allen Mäusen gefunden werden und dauert etwa eine Woche. Nach massiven Dosen bekommen einige Tiere subpleurale hämorrhagische Infarkte.

Nach Untersuchungen von RHODES et al. (92) beträgt die LD_{50} bei der Maus etwa 200 mg/kg KG, das entspricht etwa dem 40 000fachen unserer Dosis. Bei 40 mg/kg KG konnte keine sichtbare Verhaltensänderung bei Mäusen, Kaninchen und Hunden festgestellt werden. HAM sind weniger toxisch als MAA. Um toxische Effekte bei 10 % der Mäuse hervorzurufen, benötigt man 40 mg/kg KG MAA und 100 mg/kg KG HAM. Es wurden bei Kaninchen keinerlei Fieberreaktionen beobachtet.

DAVIS et al. (24) untersuchten die Abhängigkeit zwischen Mikrosphärengröße und minimaler letaler Dosis an weißen Mäusen und Ratten und rechneten die Verhältnisse auf den Menschen um. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß bei der Partikelgröße von 28,0 µm der Sicherheitsfaktor bezogen auf 100 000 Mikrosphären 16 630 beträgt, bei 90,7 µm nur noch 360.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch ALLEN et al. (2), die die Partikelgröße mit der notwendigen Anzahl von Partikeln zur Verdopplung des Drucks der a. pulmonalis mit Hilfe von Sn-MAA an Hunden verglichen. Sie benötigten zur Verdopplung des Drucks der a. pulmonalis 31,5 Mio. Partikel/kg KG von 15,8 µm, 24,5 Mio. Partikel/kg KG von 17,2 µm, 2,1 Mio. Partikel/kg KG von 48 µm,

350 000 Partikel/kg KG von 90,7 µm und 210 000 Partikel/kg KG von 115 µm. Die LD_{50} nahm ebenfalls ab, wenn die Partikelgröße zunahm. Bereits bei 1,4 Mio. Partikel/kg KG von 30 - 50 µm trat ein pulmonaler Hochdruck auf (3).

MISHKIN et al. (70) stellten bei 28,6 mg Mikrosphären/kg KG von 22 µm Durchmesser eine signifikante Erhöhung des Drucks der a. pulmonalis und Senkung des mittleren Aortendrucks fest.

STAHL et al. (102) injizierten zwischen 10 und 50 mg Mikrosphären in die Nierenarterien von Ratten und konnten auf diese Weise ein irreversibles Nierenversagen auslösen.

BURDINE et al. (18) beobachteten an einem Hund, der die zehnfache Menge dessen, was normalerweise ein Mensch erhält, von Tc-HAM in die a. carotis communis zum dritten Mal injiziert bekam, eine generalisierte Urticaria. Bei anderen Hunden mit ähnlichen Mengen konnte nichts dergleichen beobachtet werden.

Nach HEYMANN et al. (46) können akute zirkulatorische Änderungen während oder kurz nach der Injektion von Mikrosphären bei Tieren auftreten, sie sind aber selten. Bei hohen Dosen können kurzfristig eine vorübergehende Hypotonie, Hypertonie, Bradykardie, geringer HMV-Abfall, ventrikuläre Extrasystolen, Nystagmus und Schwellung der unteren Extremität beobachtet werden.

RHODES (88) hält eine allergische Reaktion mit HAM für sehr unwahrscheinlich. Bei Patienten ohne R-L-Shunt fanden RHODES et al. (90) keinerlei Reaktionen auf Mikrosphären, während sie bei Patienten mit Rechts-Links-Shunt leichte Reaktionen wie Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen beobachteten, was aber immer nur kurzzeitig auftrat. Daher sollten die Partikel langsam injiziert werden. Auch bei dem Vorgänger der HAM, den MAA-Partikeln, wurden bei normalerweise verwendeten Scandosen nur wenige gefährliche Reaktionen beobachtet.

KENNADY et al. (55) wandten J-MAA zur Hirnszintigraphie an Affen an, wobei nur bei höheren Dosen unbedenkliche EEG-Änderungen auftraten.

BLIEK et al. (12) beschreiben den Fall einer Frau mit Lungenhämosiderose, die nach Verabreichung von 250 µCi ^{131}J-MAA und 15 Tropfen Lugol-Lösung zunächst eine anaphylaktische Reaktion und nach einigen Tagen hämorrhagische Bläschen und eine allergische Vaskulitis bekam. Dabei ist allerdings unklar, ob die Reaktionen durch das J-MAA oder die Lugol-Lösung ausgelöst wurden.

DWORKIN et al. (26) beschreiben eine 35jährige Frau mit Adenokarzinom der Lunge, die nach Verabreichung von 300 µCi ^{131}J-MAA in einen Schock gerät und nach zwei Tagen stirbt.

VINCENT et al. (114) berichten über einen siebenjährigen Jungen, der innerhalb einer Minute nach Injektion von 800 mCi ^{131}J-MAA (gemeint sind wohl 800 µCi) eine Schocksymptomatik entwickelt und kurz darauf stirbt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei den von uns verwendeten Dosen bis zu maximal 2 mCi ^{99m}Tc-HAM keine Nebenwirkungen beschrieben wurden.

1.3. Physikalische Eigenschaften von ^{99m}Tc

Die physikalische Halbwertszeit beträgt 6,049 h;

Die Dosiskonstante ist 0,757 $\frac{R\ cm^2}{mCi\ h}$ (31).

Tabelle 1 zeigt die Absorptionskonstanten für ^{99m}Tc bei verschiedenen Hauptenergiekomponenten (15):

Hauptenergiekomponenten (MeV)	Konstante für absorbierte Dosis (g rad/μCi h). Δ_i
0,002	0,0042
0,0183 (Röntgenstrahlen)	0,00177
0,0206 (Röntgenstrahlen)	0,00045
0,140	0,268
0,142	0,00122

Tabelle 1

^{99m}Tc ist mit seinen Hauptenergiekomponenten bei 140 und 142 keV ein reiner Gammastrahler.

Zur Berechnung der Strahlenbelastung können alle Hauptenergiekomponenten gegenüber der bei 140 keV vernachlässigt werden.

1.4. Strahlenbelastung

In der Literatur (65, 76, 77, 119) finden sich bis jetzt nur Angaben über die Strahlenbelastung von ^{99m}Tc-HAM nach intravenöser Injektion. Die Ganzkörperbelastung beträgt dabei 0,012 - 0,014 rad/mCi, die Lungenbelastung 0,29 - 0,40 rad/mCi, die männliche Gonadenbelastung 0,0012 - 0,013 rad/mCi, die weibliche Gonadenbelastung 0,13 rad/mCi.

Die Strahlenbelastung bei der Injektion von Tc-HAM in eine a. femoralis und anschließender Fixierung der Partikel im Bein wurde mit Hilfe von Tabellen und Formeln aus der Literatur (15, 28, 29, 31, 61, 76, 87, 101) errechnet.

Zur Berechnung der Gonadendosis wurden mehrere Vereinfachungen durchgeführt. Der Mensch wird als Ellipsoid dargestellt mit den Gonaden als Mittelpunkt (Abb. 1).
In einem Viertel befinden sich alle Aktivitäten, innerhalb dieses Viertels sind die Aktivitäten von der Zeit 0 ab gleichmäßig verteilt und nehmen exponentiell mit der Halbwertszeit T ab. Die Belastung zum Zeitpunkt der Injektion wird nicht berücksichtigt. Die Masse des Ellipsoiden wird mit 70 kg angenommen, die des "Beines" mit 20 kg. Es wird nur die Hauptenergiekomponente bei 140 keV berücksichtigt, da die anderen keinen wesentlichen Einfluß auf die Strahlenbelastung haben. Die Aktivitäten, die sich nicht im Bein befinden, bleiben unberücksichtigt.

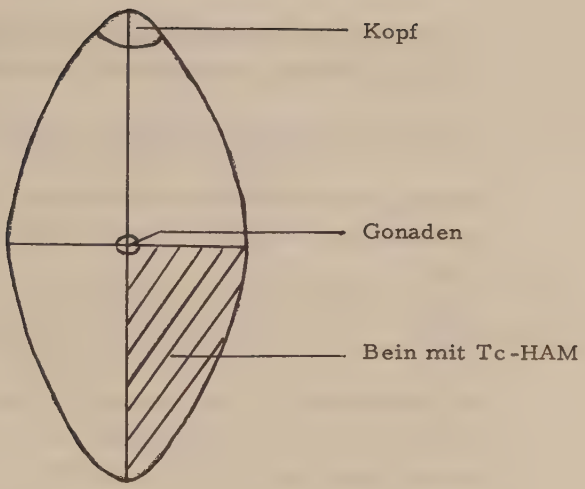

Abb. 1 Der Mensch als Ellipsoid zur Berechnung der Strahlenbelastung

Für die Strahlenbelastung pro mCi im Zentrum des Ellipsoids, also für die Gonaden, gilt:

$$\frac{\overline{D}}{A} = \frac{T}{m \ln 2} \sum_i \phi_i \triangle_i$$

$\overline{D}$	Strahlenbelastung in rad
A	Injizierte Aktivität in mCi
T	Gesamt-HWZ, die mit 3,2 h berechnet wurde (siehe 5.2.)
m	Masse des Beines von 20 kg
ϕ	Verhältnis der absorbierten Energie zur ausgestrahlten Energie = 0,511 für Ellipsoide von 70 kg bei 140 keV
$\triangle$	Konstante für die absorbierte Dosis = 0,268 g rad/µCi h
i	1, da nur eine Hauptenergiekomponente berücksichtigt wird.

Die spezifische Gonadenbelastung errechnet sich nach obiger Gleichung zu etwa 0,03 rad/mCi.

Bei Fixierung der Partikel in andere Endstromgebiete (Arm, Kopf) ist die spezifische Gonadenbelastung wegen der größeren Entfernung wesentlich geringer.

2. Theorie der quantitativen Szintigraphie mit Anwendung auf die Ganzkörperszintigraphie und deren Auswertung

2.1. Theorie der quantitativen Szintigraphie

Die Theorie der quantitativen Szintigraphie basiert auf theoretischen Berechnungen und experimentellen Überprüfungen von K. ANGER (6), ARIMIZU et al. (9), BUDINGER (17), FEINE et al. (30), KATZ et al. (54), MAYNEORD (68), MERNAGH et al. (69), MÜLLER-SCHAUENBURG et al. (73), SHARMA (99) und TOTHILL et al. (110).

Mit der heutigen Technik ist eine perfekte quantitative Ganzkörperszintigraphie prinzipiell unmöglich.
Inhomogenität der Aktivitätsverteilung im Gesamtkörper, verschiedene Tiefenempfindlichkeit der Abbildungssysteme, mehr oder weniger stark ausgeprägter Schichteffekt bei den Kollimatoren lassen eine exakte Aufteilung des Ganzkörperszintigramms in quantitative Einzelelemente nicht zu.

Bei der quantitativen Aktivitätsbestimmung muß man sich mit vereinfachenden Modellen begnügen. Es werden zwei Detektoren zur gleichzeitigen Messung von zwei entgegengesetzten Seiten benötigt.

Das einfachste Modell ist eine Punkt- oder Flächenquelle im gleichmäßig schwächenden Medium. Dann gilt:

$$a = c \times e^{-\mu D_1} \quad \text{und} \quad b = c \times e^{-\mu D_2}$$

a, b	Impulsraten der Eigendetektoren
c	ungeschwächte Impulsrate der Quelle
μ	Schwächungskoeffizient
D_1, D_2	Abstand der Quelle von der Oberfläche des schwächenden Körpers

Theoretisch und praktisch wurde gezeigt, daß man aus den Impulsraten (CPM) der beiden Detektoren das geometrische Mittel bilden muß, um die gemessene Aktivität richtig zu bestimmen:

$$\sqrt{a \times b} = c \times e^{-\mu D/2}$$

$D = D_1 + D_2$ Gesamtdicke des schwächenden Körpers

Das geometrische Mittel ist demnach unabhängig von D_1 und D_2, d. h. von der Position der Quelle im schwächenden Körper.

Beim Modell werden die Impulsraten der beiden einzelnen Detektoren beeinflußt von der Tiefenlage der Strahlungsquelle, Schwächung durch dazwischenliegende Gewebsschichten, Ausdehnung der strahlenden Quelle und Verwischung der Scans durch Kollimatorunschärfe. Durch die relative Bewegung der Quelle und Detektoren zueinander wird die Punktquelle zur räumlich begrenzten Flächenquelle, das Abstandsquadratgesetz ist nicht mehr gültig und die gemessene Impulsrate nicht vom Abstand zwischen den beiden Detektoren abhängig.

$e^{-\mu D}$ läßt sich als Transmissionsfaktor Tr. durch eine Transmissionsmessung mit einer äußeren Quelle desselben Isotops messen, nämlich als Quotient mit und ohne schwächende Schicht (siehe Abschnitt 2.4.).

Vernachlässigt man den Transmissionsfaktor Tr. bei der Berechnung der Impulsraten, kann ein Fehler bis etwa 30 % auftreten.

Bei einer räumlich ausgedehnten Quelle wird statt der echten Impulsrate c eine größere oder gleiche Impulsrate c_{ERS} gemessen. Diese c_{ERS} muß also mit einem weiteren Korrekturfaktor multipliziert werden, der sich berechnen läßt. Er beträgt bei einer Halbwertsdicke 2 %, bei zwei Halbwertsdicken 8 %.

Das zweite Modell ist der Fall einer homogen ausgedehnten Strahlenquelle, d. h. auf den Körper bezogen, eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung im ganzen Körper bei gleichmäßiger Schwächung. Dann gilt, da a = b

$$c = a \times \frac{\ln(Tr.)}{Tr. - 1}$$

Falls a = b ist, hat sich für den praktischen Gebrauch die Verwendung des geometrischen Mittels aus a und b bewährt. Laut obiger Definition ist $\ln(Tr.) = \mu D$ und stellt damit die effektive Dicke der Strahlenquelle dar.

Nach diesen Modellen läßt sich die Aktivität einer punkt- oder flächenförmigen sowie einer ausgedehnten quaderförmigen Strahlenquelle szintigraphisch genau messen. Im Ganzkörperszintigramm sind die Strahlungsquellen jedoch homogen, unregelmäßig, verschieden dick und meist gerundet. Nun teilt das Szintigramm den Ganzkörper in eine Matrix von Säulen ein, die nur hinreichend klein gewählt werden müssen, um in sich zwar keine homogene Aktivitätsverteilung, jedoch eine gleichmäßige Dicke des strahlenden Organs zu erhalten. Für jede dieser Säulen ergäbe die oben hergeleitete Berechnung die echte Aktivität bzw. die echte Impulsrate, alle Säulen addieren sich zur Gesamtaktivität. Aus anderen mathematischen, physikalischen und technischen Gründen lassen sich die Säulen nicht hinreichend klein wählen, so daß man bei der quantitativen Auswertung einen gewissen Fehler in Kauf nehmen muß.

Wir haben bei allen Berechnungen der Impulsraten das zweite Modell zugrunde gelegt, da es sich bei unseren Untersuchungen um ausgedehnte Strahlungsquellen handelte.

2.2. Methodik der Aufnahme

Die Ganzkörperszintigraphie wurde mit einem Ganzkörperscanner der Firma Ohio-Nuclear mit einem Gesichtsfeld von 190 x 60 cm und zwei zueinander gegenüberliegenden Detektoren mit 8 Zoll-NaJ-Kristallen durchgeführt.

Die benutzten Weichteilkollimatoren 35L haben einen Fokusabstand von 5 Zoll, 379 Bohrungen, eine geometrische Fokustiefe von 47 mm, einen geometrischen Wirkungsgrad von 0,28 cm^2, einen geometrischen Auflösungsradius von 14 mm und eine maximale Strahlungsenergie von 180 keV. Die Szintigramme werden als Photoscans von dorsal und ventral in Verkleinerung 5 : 1 auf einen Röntgenfilm 35 x 43 cm ausgegeben. Die Szintigramme wurden alle mit einer Geschwindigkeit von 550 cm/min und $^1/4$ Zoll Zeilenabstand

geschrieben, was einer Scandauer von ca. 35 min für Menschen und ca. 12 min für Kaninchen entsprach.

Der Untertischdetektor (Unterkopf) lief immer in konstanter Höhe, während der Obertischdetektor (Oberkopf) entsprechend der Körperform nach oben und unten verschoben wurde.

2.3. Datenerfassung und Rechnersystem

Ein speziell gefertigtes Interface[1] überträgt die Impulsraten von Ober- und Unterkopf inkrementweise in Inkrementen von 1/4 Zoll direkt auf den Kernspeicher des Rechners, wobei die Inkrementgröße mit dem Zeilenabstand so gekoppelt ist, daß quadratische Inkremente entstehen. Das gleichzeitig übertragene Ortssignal ermöglicht nach einer 3 : 2 Transformation eine sofortige Eintragung als Bild.

Als Rechner steht eine PDP 11/20[2] mit 16K Kernspeicher, einem Magnetplattensystem als Massenspeicher mit Bedienung über Teletype oder über ein graphisches Sichtgerät VT 05[3] und Ausgabemöglichkeit über ein Sichtgerät VT 01[4] oder über den Printer-Plotter Statos 31[5] zur Verfügung.

Der Rechner arbeitet mit einem speziell für den Anschluß vom Gamma-Cameras an die PDP 11/20 entwickelten Gamma-11-System, einem Programmpaket, das modular, d. h. in Programmbausteinen aufgebaut ist und fertige Moduls für Datenerfassung, Datendarstellung, Bildbearbeitung wie Nulleffektabzug, Glätten und einfache mathematische Operationen, sowie Focal als einfache Programmsprache für Folgeprogramm enthält. Dieses System, das an der Szintillationskamera eingeführt ist, wurde von MÜLLER-SCHAUENBURG für die Datenerfassung am Ganzkörperscanner modifiziert

---

[1] CHF Müller-Philips Med. Datenverarbeitung
[2] Digital Equipment Company
[3] Tektronix
[4] Tektronix
[5] Varian

bzw. die Datenerfassung diesem System angepaßt. Sämtliche folgenden Programme sind in Focal erstellt mit eingebautem Assemblerteil für zeitaufwendige Rechenoperationen[1].

Das Gamma-11-System sieht zur Datenerfassung an der Szintillationskamera für die Bildspeicherung Wort- bzw. Byte-Matrizen von 32 x 32 bzw. 64 x 64 Punkten sowie eine Byte-Matrix von 128 x 128 Punkten vor. Das Ganzkörperszintigramm wird in einem Zeilenabstand von 1/4 Zoll geschrieben, so daß sich bei einer Fläche von 190 x 60 cm eine Matrix von 300 x 100 Meßpunkten ergibt. Zur Anpassung werden aus dem Gamma-11-System drei 64 x 64 Wortmatrizen aneinandergelegt, was zu einer Matrix von 192 x 64 Punkten führt. Die Ganzkörpermatrix wird sofort bei der Datenerfassung durch eine 3/2 Transformation auf diese Größe verändert. So erhält man auf der Magnetplatte eine Studie von drei dorsalen Bildern, aus denen sich das Ganzkörperszintigramm zusammensetzt.

Für die weitere Bearbeitung ist diese Form ungünstig, da im Kernspeicher gleichzeitig nur eine 64 x 64 Wort-Matrix bearbeitet werden kann. Alle Szintigramme werden daher durch eine 3/1 Transformation (Programm T 31 N) in eine Matrix von 64 x 21 Punkten überführt, wobei das ventrale und dorsale Bild jetzt in eine einzige Matrix nebeneinander gesetzt werden können.

Außerhalb des Körpers wird in einem möglichst großen Feld für jeden Detektor einzeln der Nulleffekt abgezogen, dann werden dorsales und ventrales Szintigramm zusammengelegt.

Danach wird der physikalische Aktivitätsabfall während der Laufzeit des Scanners korrigiert, die fest mit 45 min angenommen wird. In dieser Zeit fällt ^{99m}Tc um etwa 8 % ab. Die Abfallkorrektur wird inkrementweise durchgeführt (Programm KNO O).

Für Vergleichsmessungen und für die quantitative Weiterberechnung müssen alle Szintigramme von Menschen auf die gleiche Größe gebracht werden. Dies geschieht durch das Programm ZOOM, das

---

[1] Programmierarbeiten durch MÜLLER-SCHAUENBURG und KÜPER

jeden vorgegebenen Ausschnitt auf eine Matrix von 64 x 20 Punkten streckt.

Dem Szintigramm wird das zugehörige Transmissionsszintigramm eingerechnet, bei Patienten das Standard-Transmissionsszintigramm, bei Tier- und Modellversuchen das zuvor angefertigte individuelle Transmissionsszintigramm. Bei Menschen wird mit der im Epigastrium gemessenen Dicke korrigiert, wobei die Dicke auf 20 cm normiert wird. Bei den individuellen Transmissionsszintigrammen ist keine Dickenkorrektur erforderlich (Programm KNO 1).

Mit Hilfe des Programmes KNO 2 wird jetzt aus dem ventralen und dorsalen Bild das endgültige Gesamtbild hergestellt. Der Weichteilindex wird mit 0 in den Rechner eingegeben. Jeder einzelne Bildpunkt wird folgendermaßen errechnet:

$$c = \sqrt{a_{Oberkopf} \times b_{Unterkopf}} \times \frac{\ln(Tr.)}{Tr. - 1} \times e^{\frac{Dicke\ (cm)}{20}}$$

beim Menschen und

$$c = \sqrt{a_{Oberkopf} \times b_{Unterkopf}} \times \frac{\ln(Tr.)}{Tr. - 1}$$

bei Tier und Modellversuchen.

In das Gesamtbild von Menschen wird im Programm WEI 4 eine Maske mit 12 Regions of interest eingelesen, und die absoluten und relativen Impulsraten jeder einzelnen Region wird über Teletype ausgegeben.

Um die Richtigkeit der automatisch eingelesenen Regions zu überprüfen, wurden bei einer Anzahl von Patienten die zur Shuntbestimmung interessierenden Regions am Monitor von Hand gesetzt und die Ergebnisse der beiden Methoden verglichen (siehe Abschnitt 5.).

Bei Tier- und Modellversuchen wurden die Regions in jedem Fall von Hand gesetzt, da hierfür keine Maske zur Verfügung stand.

2.4. Herstellung des Transmissionsszintigrammes

Bei Menschen wäre ein individuelles Transmissionsszintigramm zu aufwendig. Es wäre da zu fordern, daß die Patienten ca. 90 min unbeweglich auf dem harten Scantisch lägen und auch bei der Injektion der Partikel nicht ihre Lage veränderten. Wegen der ähnlichen Körperproportionen der Menschen, die zudem noch durch Normierungen angenähert werden, erschien uns ein individuelles Transmissionsszintigramm bei Menschen nicht erforderlich. Es wurde bei der Auswertung immer das gleiche Transmissionsszintigramm - Standard-Transmissionsszintigramm genannt - für alle Menschen verwendet. Dieses Standard-Transmissionsszintigramm war aus fünf unterschiedlich proportionierten Menschen erhalten worden.

Für jedes Kaninchen dagegen fertigten wir ein eigenes Transmissionsszintigramm an, da die Tiere zum Teil sehr unterschiedlich proportioniert waren und nicht immer auf der gleichen Stelle lagen. Für die Modellversuche nahmen wir ebenfalls jeweils einen Transmissionsscan auf.

Zur Erstellung eines Transmissionsszintigrammes wurde der Obertischdedektor mit einem Schlitzkollimator versehen, an dem eine Bleiabschirmung mit ^{99m}Tc angebracht wurde. Die Aktivität wurde so eingestellt, daß der Untertischdetektor etwa 300 000 CPM registrierte. Diese Impulsrate wurde von den Modellen bzw. den Tieren abgeschwächt. Die Szintigramme wurden sofort auf den Rechner übertragen.

Im Rechner wird (siehe Abschnitt 2.3.) die Matrix 3/1 transformiert und der physikalische Abfall korrigiert. Dann wird die mittlere Impulsrate pro Bildelement frei Luft aus einer geeigneten Region of interest festgestellt und die gesamte Bildmatrix mit dem Faktor 1000/mittlere Impulsrate frei Luft multipliziert. Alle Bildpunkte, die jetzt mehr als 1000 oder weniger als 150 Impulse enthalten, werden gleich 1000 gesetzt (Programm NOR 2). Zum Schluß wird mit dem Programm LOG 2 das bis jetzt enthaltene Bild logarithmiert und für die Auswertung als Transmissionsszintigramm verwendet.

3. Modellversuche

Bevor quantitative Aussagen über die Größe peripherer arterio-venöser Shunts gemacht werden konnten, war festzustellen, ob

- der Scanner in einem beim Menschen anwendbaren Aktivitätsbereich linear mißt, d. h.

$$\frac{a\ (CPM)}{A\ (mCi)} \stackrel{?}{=} \text{const.}$$

- der Scanner zwei unterschiedliche Strahlungsquellen quantitativ erfaßt, d. h.

$$\frac{A}{A+B} \quad \stackrel{?}{=} \quad \frac{a}{a+b}$$

- sich an einem Strömungsmodell zeigen läßt, daß der mit dem Scanner bestimmte relative Einstrom einer radioaktiven Flüssigkeit in einen Behälter A relativ zum Gesamteinstrom in die Behälter A und B sich mit einer anderen, unabhängigen Methode bestätigen läßt (Waage):

$$\frac{a}{a+b} \quad \stackrel{?}{=} \quad \frac{\triangle \text{ Gewicht } (A)}{\triangle \text{ Gewicht } (A+B)}$$

3.1. Methodik

Um die obigen drei Voraussetzungen zu überprüfen, wurden drei Modellversuche mit Plastikbehältern durchgeführt. Als Plastikbehälter dienten gewöhnliche Urinbeutel. Jedesmal wurde von jeder Versuchsanordnung ein Transmissionsszintigramm wie in Abschnitt 2.4. beschrieben erstellt. Die Szintigramme wurden jeweils wie in Abschnitt 2.3. beschrieben ausgewertet.

Im ersten Modellversuch (Abb. 2) wurden zwischen 0,04 und 2,10 mCi ^{99m}Tc-HAM in Behälter mit 1000 ml Wasser gespritzt. Die exakte injizierte Menge A in mCi wurde durch Vor- und Rückmessung der Injektionsspritze in einem Picker-Curiemeter bestimmt. Sofort nach der Injektion wurde der Scanner gestartet. Die Aufnahmezeit betrug etwa 6 min.

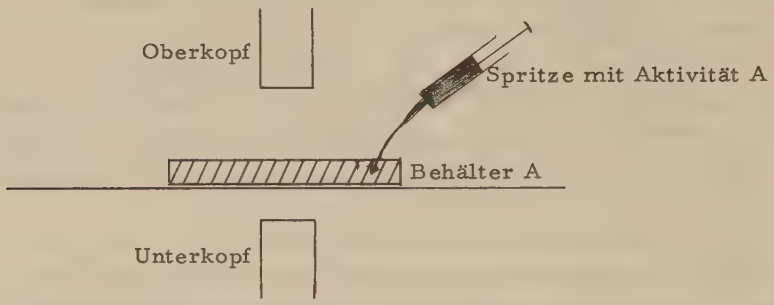

Abb. 2 Schematische Darstellung des ersten Modellversuchs

Zwischen der injizierten Aktivität A und der von Scanner gemessenen Impulsrate a wurde die Proportionalität bestimmt.

Im zweiten Modellversuch (Abb. 3) wurde eine strömungsbedingte Aktivitätsverteilung simuliert. Dazu wurde in zwei Plastikbehälter, die mit je 1000 ml Wasser vorgefüllt waren, eine bestimmte Menge A bzw. B ^{99m}Tc-HAM injiziert, zusammen etwa 1 mCi. Die exakten Aktivitäten wurden wiederum durch Vor- und Rückmessung der Spritzen bestimmt. Sofort nach der Injektion wurde der Scanner gestartet, die Laufzeit betrug etwa 10 min.

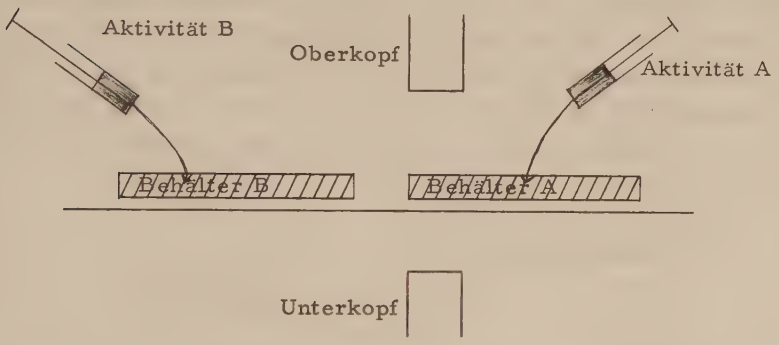

Abb. 3 Schematische Darstellung des zweiten Modellversuchs

Verglichen wurde die zur Gesamtaktivität relativ in den Behälter A injizierte Aktivität $\frac{A}{A+B}$ (%) mit der von Scanner gemessenen relativen Aktivität $\frac{a}{a+b}$ (%).

Beim dritten Modellversuch (Abb. 4) sollte festgestellt werden, ob der vom Scanner bestimmte relative Anteil einer Strömung mit einer sehr genauen anderen Methode bestätigt werden kann.

Dazu wurden zwei auf dem Scan-Tisch stehende Behälter über ein Y-Stück mit einem höher hängenden Wasserbehälter verbunden. Die zu den Plastikbehältern führenden Schläuche wurden durch Schlauchklemmen unterschiedlich eingeengt. Zur Regulation der Gesamtströmung konnte der Schlauch zum Wasserbehälter abgeklemmt werden. Während aus dem Wasserbehälter Wasser in die beiden Behälter A und B lief, wurde vor dem Y-Stück etwa 1 mCi Tc-HAM injiziert. Die Behälter A und B wurden vor und nach Ingangsetzen der Strömung mit einer Waage auf mg genau gemessen.

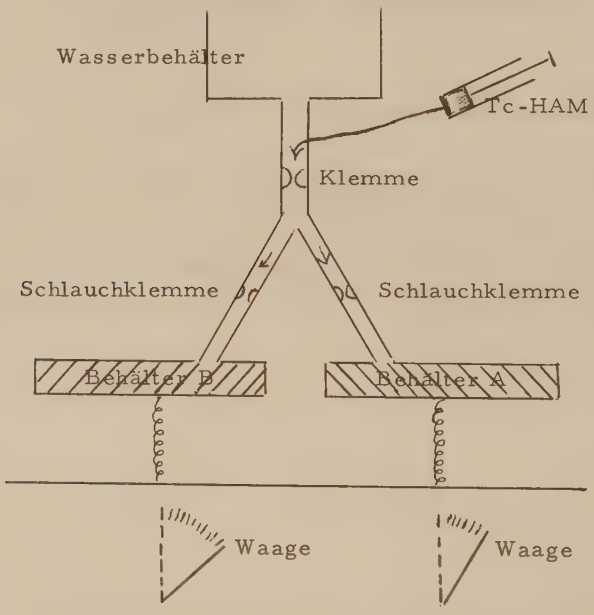

Abb. 4 Schematische Darstellung des dritten Modellversuchs

Verglichen wurde die relativ im Behälter A vom Scanner gemessene Impulsrate $\frac{a}{a+b}$ (%) mit der relativen Gewichtszunahme des Behälter A $\frac{\Delta \text{Gewicht (A)}}{\Delta \text{Gewicht (A+B)}}$ (%), d. h. dem Anteil der Gesamtströmung, der in den Behälter A floß.

3.2. Ergebnisse

Im ersten Modellversuch erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 2, Abb. 5):

Injizierte Aktivität (Curiemeter) A (mCi)	Gemessene Impulsrate (Scanner) a (CPM)
0,04	5315
0,11	18148
0,18	24352
0,22	32368
0,35	53768
0,50	77478
0,54	78473
0,65	90403
0,70	98260
0,80	114983
0,95	132768
1,20	170553
1,58	220339
2,10	295261

Tabelle 2

Die statistische Auswertung der Ergebnisse ergab einen Korrelationskoeffizient zwischen A und a von r = 1,000 und eine Regressionsgerade

$$a\ (CPM) = 139343\ A(mCi) + 2158$$

Insgesamt findet sich bei einem Korrelationskoeffitienten von r = 1,000 ein recht linearer Zusammenhang zwischen injizierter Aktivität und quantitativer Impulsmessung.

Abb. 5 dokumentiert die geringe Abweichung der Meßwerte von der Regressionsgeraden.

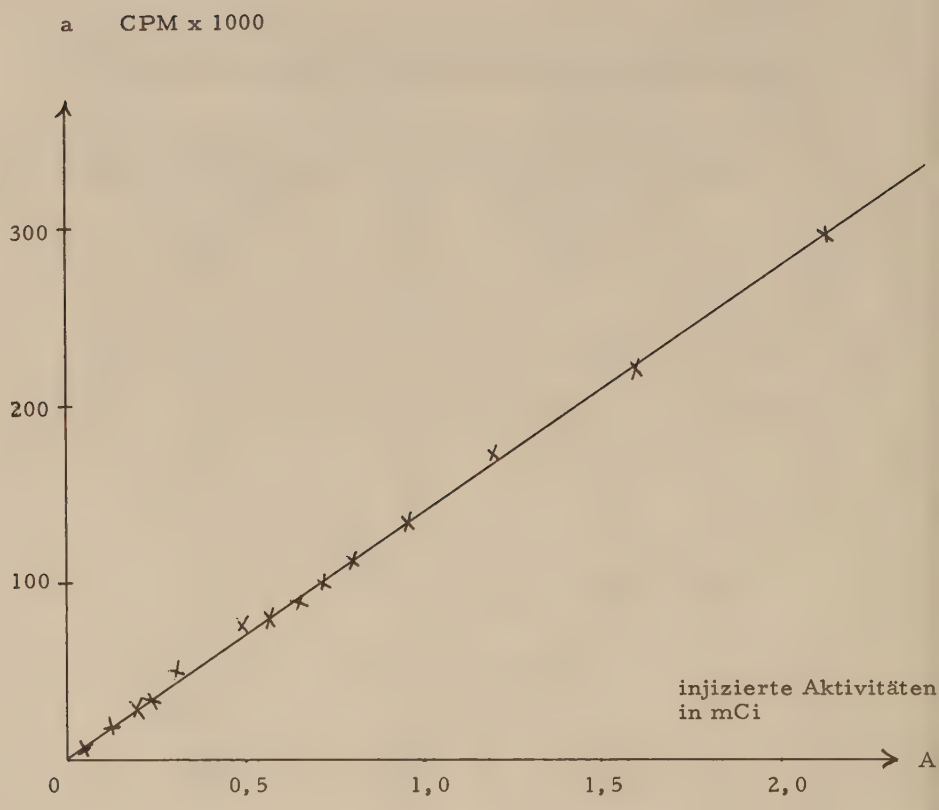

Abb. 5 Erster Modellversuch
Die durchgezogene Linie ist die errechnete Regressionsgerade

$$a(CPM) = 139343\ A(mCi) + 2158$$

Beim zweiten Modellversuch, bei dem eine strömungsbedingte Aktivitätsverteilung simuliert wurde, erhielten wir für die relative Aktivität des Behälters A, die mit dem Curiemeter und dem Scanner bestimmt wurde, folgende Ergebnisse (Tabelle 3, Abb. 6):

Curiemeter	Scanner	Differenz
$\frac{A}{A+B}$ (%)	$\frac{a}{a+b}$ (%)	$\frac{a}{a+b}$ (%) - $\frac{A}{A+B}$ (%)
0,0	0,0	0,0
12,9	14,2	1,3
17,5	18,4	0,9
23,6	24,4	0,8
32,4	33,4	1,0
39,0	39,3	0,3
48,6	48,7	0,1
49,4	50,5	1,1
58,4	58,3	- 0,1
68,6	68,9	0,3
79,0	78,6	- 0,4
89,2	89,1	- 0,1
100,0	100,0	0,0
$\bar{x} \pm s$		0,4 $\pm$ 0,5

Tabelle 3

Wie Abbildung 6 zeigt, sind die Abweichungen von der 1. Winkelhalbierenden minimal.

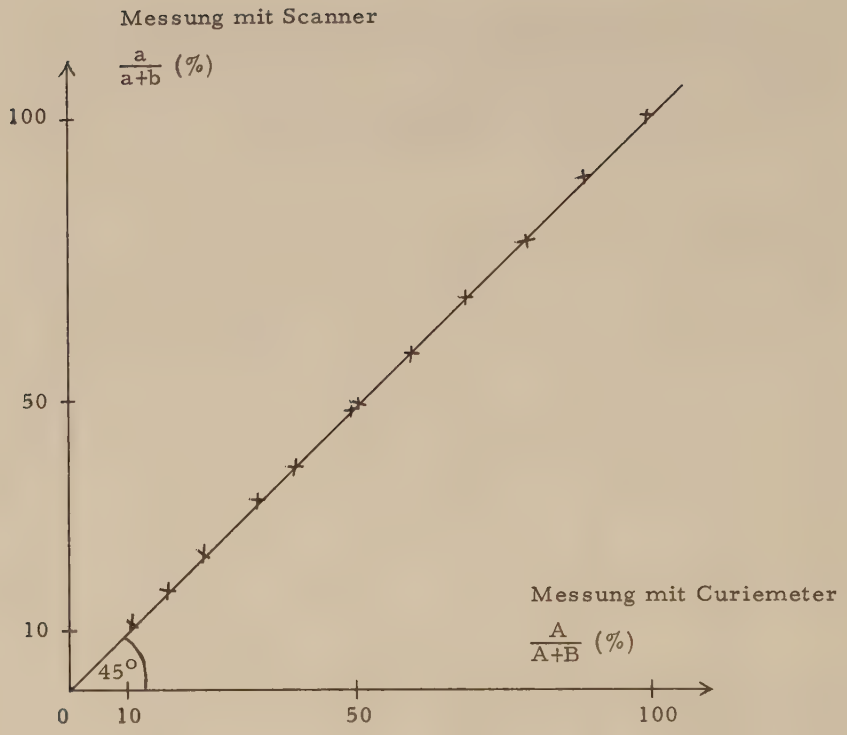

Abb. 6 Zweiter Modellversuch

Die durchgezogene Linie ist die 1. Winkelhalbierende

Beim dritten Modellversuch erhielten wir für die tatsächliche Strömungsverteilung, d. h. die relative Gewichtszunahme des Behälters A, und die mit dem Scanner bestimmte Strömungsverteilung, d. h. die relative Impulsrate von A $\frac{a}{a+b}$ (%), folgende Werte (Tabelle 4, Abb. 7):

$\frac{\Delta \text{ Gewicht (A)}}{\Delta \text{ Gewicht (A+B)}}$ (%)	$\frac{a}{a+b}$ (%)	$\frac{a}{a+b}$ (%) - $\frac{\Delta \text{ Gewicht (A)}}{\Delta \text{ Gewicht (A+B)}}$ (%)
0,5	0,1	- 0,4
11,0	11,4	0,4
19,5	20,0	0,5
21,6	23,0	1,4
24,4	25,0	0,6
31,9	32,7	0,8
32,7	31,2	- 1,5
53,1	54,6	1,5
54,5	53,2	- 1,3
54,7	52,9	- 1,8
58,6	59,2	0,6
60,4	60,1	- 0,3
83,5	85,5	2,0
92,5	94,5	2,0
$\bar{x} \pm s$		0,3 $\pm$ 1,2

Tabelle 4

Die mit dem Scanner bestimmte relative Aktivität von Behälter A stimmt sehr gut mit der relativen Gewichtszunahme von A überein. Damit ist gezeigt, daß die vom Scanner gefundenen Unterschiede zweier Strahlungsquellen mit einer unabhängigen Methode, in diesem Fall mit einer Waage, übereinstimmen.

Abbildung 7 zeigt die geringe abweichung der Meßwerte von der 1. Winkelhalbierenden.

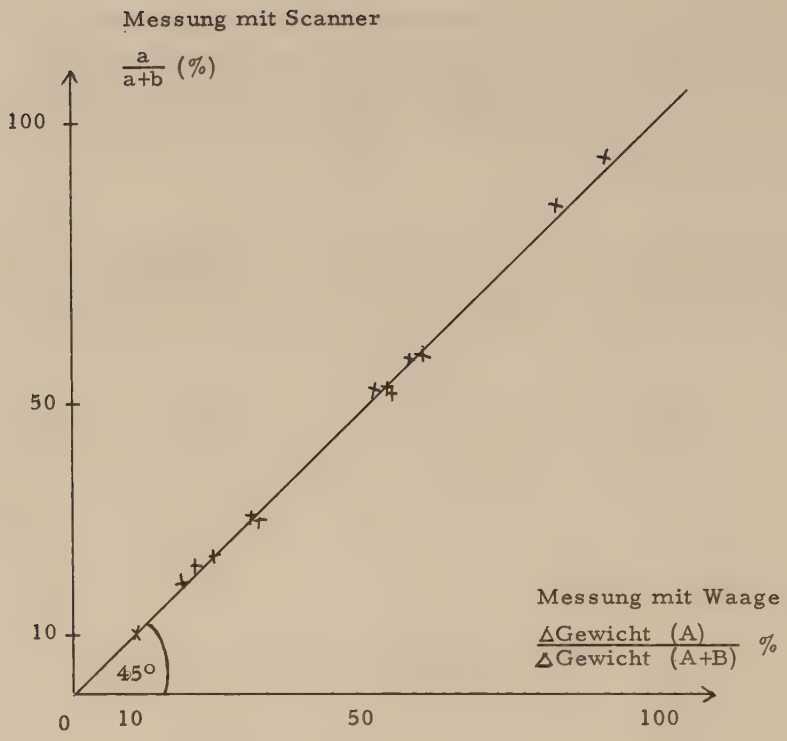

Abb. 7 Dritter Modellversuch

Die durchgezogene Linie ist die 1. Winkelhalbierende

4. Tierversuche

Um nachzuweisen, daß die quantitative Bestimmung peripherer arterio-venöser Shunts am biologischen Modell mit unserer Methode möglich ist, wurden mehrere Versuche mit Kaninchen durchgeführt. Im einzelnen war zu klären, ob

- i. v. injizierte Partikel, wie zu erwarten wäre, tatsächlich in der Lunge fixiert werden, d. h.

$$a\ (\%) \quad \stackrel{?}{=} \quad 100\ \%$$

- das Verhältnis zwischen der vom Scanner gemessenen Impulsrate der Lungen und der i. v. injizierten Aktivität konstant ist, d. h.

$$\frac{a\ (CPM)}{A\ (mCi)} \quad \stackrel{?}{=} \quad \text{constant}$$

- in die Aorta abdominalis injizierte Partikel erwartungsgemäß im Unterkörper fixiert werden, d. h.

$$b\ (\%) \quad \stackrel{?}{=} \quad 100\ \%$$

- das Verhältnis zwischen der vom Scanner im Unterkörper gemessenen Impulsrate und der in die Aorta abdominalis injizierte Aktivität konstant ist, d. h.

$$\frac{b\ (CPM)}{B\ (mCi)} \quad \stackrel{?}{=} \quad \text{constant}$$

- Impulsraten der Lunge und des Unterkörpers gleichwertig vom Scanner gemessen werden, d. h.

$$\frac{a\ (CPM)}{A\ (mCi)} \quad \stackrel{?}{=} \quad \frac{b\ (CPM)}{B\ (mCi)}$$

- die vom Scanner gemessene Aktivitätsverteilung dem Verhältnis der injizierten Aktivitäten entspricht, d. h.

$$\frac{A}{A+B}\ (\%) \quad \stackrel{?}{=} \quad \frac{a}{a+b}\ (\%)$$

- die Werte, die sich bei einem echten arteriovenösen Shunt mit unserer Methode ergeben, mit einer anderen Standard-Methode, der Messung mit dem Flowmeter, übereinstimmen, d. h.

$$\frac{a}{a+b}\,(\%) \stackrel{?}{=} \frac{\text{Flow}_{\text{Shunt}}}{\text{Flow}_{\text{Aorta proximal des Shunts}}}\,(\%)$$

Um die obigen Punkte nachzuprüfen, und um festzustellen, ob sich die Verteilung der Aktivitäten im Organismus mit der Zeit verändert und ob sich diese Veränderungen berechnen lassen, wurden fünf Tierversuchsreihen durchgeführt.

Den etwa 3 kg schweren Kaninchen wurde 30 - 60 min vor der Narkose eine halbe Ampulle Atropin sulfuricum^{R} s. c. injiziert. Zur Narkose wurden 6 ml mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 1 verdünntes Nembutal 60^{R} in die Ohrvene innerhalb einer Minute gespritzt.

Nach Eintritt der Narkose wurden die Tiere auf den Scantisch gelegt, und es wurde ein Transmissionsszintigramm erstellt. Nach der Injektion der Partikel wurde der Scanner sofort gestartet. Eine Aufnahme dauerte etwa 12 min.
Die laparatomierten Tiere wurden nach Beendigung der Scans mit einer Überdosis Nembutal 60^{R} getötet.

Die Szintigramme bzw. die Transmissionsszintigramme wurden jeweils wie in Abschnitt 2.3. bzw. 2.4. beschrieben ausgewertet.

4.1. Methodik

Beim ersten Tierversuch wurden die ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären in die Ohrvene gespritzt. Durch Messung der Spritze vor und nach der Injektion wurde die injizierte Aktivität A (mCi) exakt bestimmt. Abb. 8 zeigt schematisch den ersten Tierversuch.

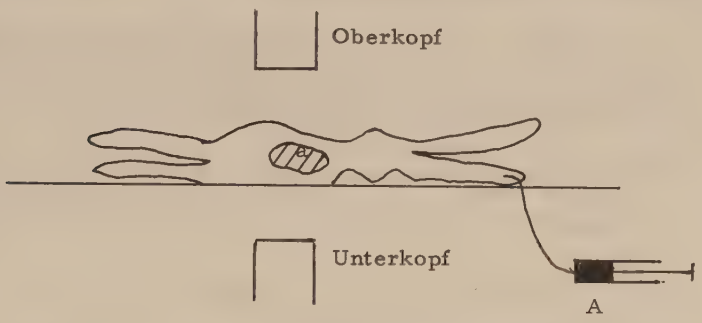

Abb. 8 Schematische Darstellung des ersten Tierversuchs

Nach der Anfertigung eines Ganzkörperszintigramms wurden durch Setzung von Regions of interest über der Lunge und dem Restkörper bestimmt, wieviel % der Gesamtaktivität sich in der Lunge befand. Außerdem wurde geprüft, ob zwischen den injizierten Aktivitäten und den in der Lunge gemessenen absoluten Impulsraten eine Linearität besteht.

Beim zweiten Tierversuch wurde bei den Kaninchen eine mediane Laparatomie durchgeführt. Die Aorta abdominalis wurde distal der Abgänge der aa. renales aufgesucht und freigelegt. Die Partikel wurden in Gegenstromrichtung in die Aorta injiziert.

Durch Vor- und Rückmessung der Spritze wurde die genau injizierte Menge B an Aktivitäten bestimmt.

Die Bauchhöhle wurde nach der Injektion provisorisch verschlossen, um in etwa natürliche Weichteilverhältnisse zu erreichen, wie sie beim Transmissionsszintigramm gegeben waren.

Abbildung 9 zeigt schematisch den Ablauf des zweiten Tierversuchs.

Abb. 9 Schematische Darstellung des zweiten Tierversuchs

Nach der Anfertigung eines Ganzkörperszintigramms wurden durch Setzung von Regions of interest über der Lunge, dem Unterkörper und dem Restkörper bestimmt, wieviel % der Gesamtaktivität sich im ersten Endstromgebiet, dem Unterkörper, und im zweiten Endstromgebiet, der Lunge, befand. Außerdem wurde geprüft, ob zwischen den injizierten Aktivitäten B und den im Unterkörper gemessenen absoluten Impulsraten b (CPM) eine Linearität besteht.

Beim dritten Tierversuch wurde bei den Kaninchen eine mediane Laparatomie durchgeführt. Die v. renalis sinistra wurde aufgesucht und freigelegt. Nach zentral wurde die v. renalis sinistra durch einen Katheter, der bis in die v. cava inferior reichte, kanüliert. Peripher wurde nach renal unterbunden.
In den Katheter wurden die Aktivitäten A gespritzt, gleichzeitig wurden in die Aorta abdominalis wie beim zweiten Versuch die Aktivitäten B injiziert.
Durch Messung der Spritzen im Curiemeter vor und nach der Injektion wurden die genauen Aktivitäten A bzw. B bestimmt.

Nach den Injektionen wurde wie beim zweiten Tierversuch die Bauchhöhle provisorisch verschlossen.
Abbildung 10 zeigt schematisch den Ablauf des dritten Tierversuchs.

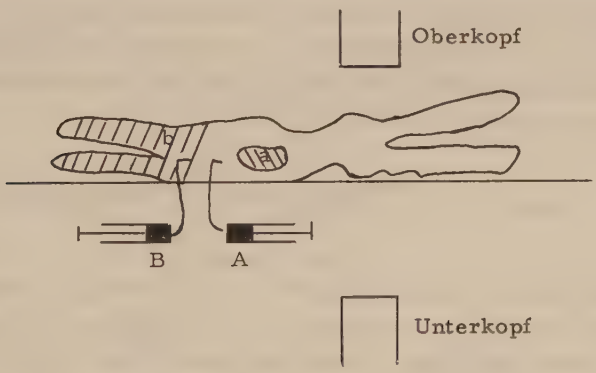

Abb. 10 Schematische Darstellung des dritten Tierversuchs

Es wurde die relativ i. v. injizierte Aktivität $\frac{A}{A+B}$ (%) mit der von Scanner gemessenen relativen Impulsrate $\frac{a}{a+b}$ (%) der Lunge verglichen.
Die Aktivitätsverteilung in diesem Versuch entspricht derjenigen eines arterio-venösen Shunts im Unterkörper bei intraarterieller Injektion der Partikel vor dem Shunt; d. h., es wurde ein Shunt simuliert.

Beim vierten Tierversuch wurde eine mediane Laparatomie durchgeführt. Die Aorta abdominalis und die v. renalis sinistra wurden aufgesucht und freigelegt. Peripher wurde die v. renalis sinistra nach renal unterbunden, nach zentral wurde sie durch einen abgeschnittenen Butterfly, der bis in die v. cava inferior reichte, kanüliert. Die Spitze des Butterfly wurde in die Aorta abdominalis eingestochen (siehe Abb. 11).

Somit diente der Butterfly als arterio-venöser Shunt. Es wurden Butterflies verschiedener Größen verwendet, um unterschiedliche Shuntgrößen zu erhalten. Mit Liquemin^{R} und Rheomacrodex^{R} hielten wir den Shunt offen.

Um den Shunt mit einer Standard-Methode zu errechnen, wurde der Blutfluß in der Aorta proximal des Shunts mit einem 2,5 mm-Kopf-Flowmeter bei offenem und geschlossenem Shunt jeweils dreimal gemessen. Aus den Mittelwerten der Messungen wurde der Shunt folgendermaßen errechnet:

$$\text{Shunt } (\%) = \frac{\text{Flow}_{\text{Shunt offen}} - \text{Flow}_{\text{Shunt geschlossen}}}{\text{Flow}_{\text{Shunt offen}}} \ (\%)$$

Nach der zweiten Messung mit dem Flowmeter injizierten wir die HAM mit einer dünnen Butterfly in Gegenstromrichtung in die Aorta proximal des Shunts. Es wurden jeweils etwa 1 mCi gespritzt.

Im Anschluß an die Messungen und die Injektion wurde die Bauchhöhle provisorisch verschlossen.

Nach der Anfertigung eines Ganzkörperszintigramms wurde durch Setzung von Regions of interest über der Lunge und dem Unterkörper bestimmt, wieviel % der Gesamtaktivität sich in der Lunge befand. Dieser Wert entspricht dem arterio-venösen Shunt:

$$\text{Shunt } (\%) = \frac{a}{a+b} (\%)$$

Tiere, bei denen nach der Injektion der Partikel Blut para lief, oder bei denen der Shunt vor den Messungen durch Thrombosen verschlossen wurde, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

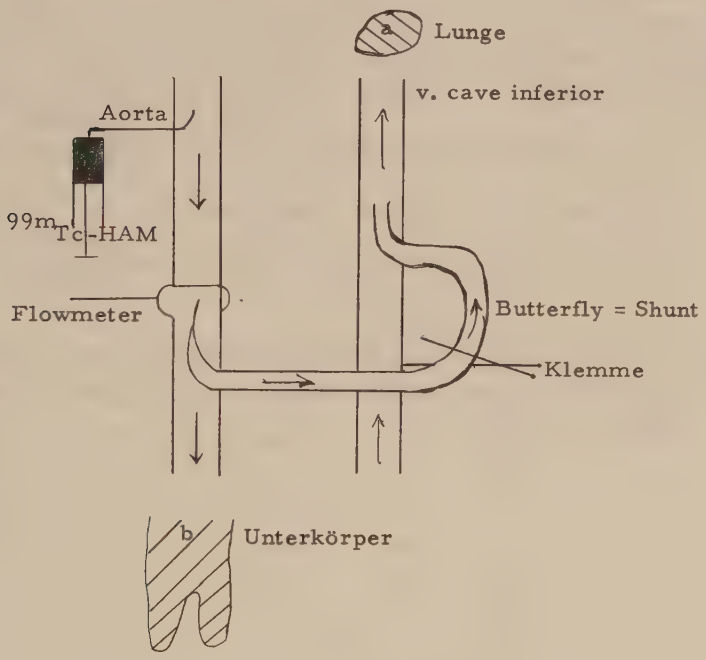

Abb. 11 Schematische Darstellung des vierten Tierversuchs

Es wurde geprüft, ob die mit Scanner und Flowmeter gemessenen Shunts sich unterscheiden.

Beim fünften Tierversuch wurden wie im ersten bzw. zweiten Tierversuch Aktivitäten entweder i. v. oder in die Aorta abdominalis injiziert. Um den Abbau der Partikel zu erhalten, wurden die Tiere mehrmals hintereinander gescannt.

Den Gesamt-Abbau der ^{99m}Tc-HAM erhält man, indem bei der Lunge die absoluten CPM der Lunge beim n-ten Scan a_n in Relation zu der Impulsrate der Lunge beim ersten Scan zum Zeitpunkt $t = 0$ a_0 setzt:

$$\text{Gesamt-Abbau (Lunge)} \quad (\%) = \frac{a_n(\text{CPM})}{a_0(\text{CPM})} \ (\%)$$

Analog gilt für den Abbau im Unterkörper:

$$\text{Gesamt-Abbau (Unterkörper)} \ (\%) = \frac{b_n(\text{CPM})}{b_0(\text{CPM})} \ (\%)$$

Es wurde geprüft, ob bei späteren Aufnahmen eine Berechnung der Aktivitätsverteilung zum Zeitpunkt $t = 0$, d. h. zum Zeitpunkt der Injektion, möglich ist.

4.2. Ergebnisse

Im ersten Tierversuch mit i. v.-Injektion der Partikel erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 5, Abb. 12):

Aktivität	Impulsrate	Impulsrate	Impulsrate	Impulsrate	Impulsrate
A	gesamt	Lunge (a)	Rest	Lunge	Rest
mCi	CPM	CPM	CPM	%	%
0,29	52504	50307	2197	95,8	4,2
0,32	51166	49739	1427	97,2	2,8
0,40	56307	53260	3047	94,6	5,4
0,43	62684	59992	2692	95,7	4,3
0,45	76929	70820	6109	92,1	7,9
0,55	91806	89756	2050	97,8	2,2
0,66	100319	96039	4280	95,7	4,3
0,73	111675	105350	6325	94,3	5,7
0,78	113005	104848	8157	92,8	7,2
0,79	117838	112806	5032	95,7	4,3
0,80	124982	117204	7778	93,8	6,2
0,86	129656	123660	5996	95,4	4,6
1,07	146663	141138	5525	96,2	3,8
$\bar{x} + \underline{s}$				95,2 $\pm$ 1,6	4,8 $\pm$ 1,6

Tabelle 5

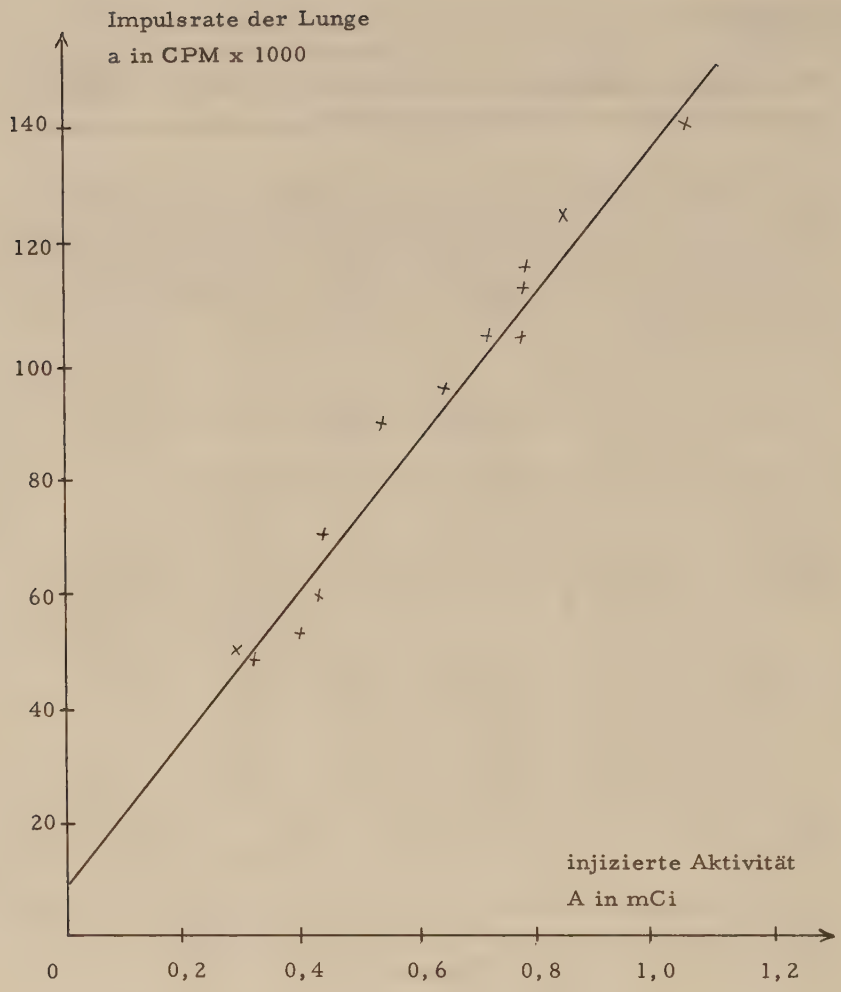

Abb. 12 Erster Tierversuch

Die durchgezogene Linie ist die Regressionsgerade

$$a = 126607\,A + 11337$$

Die Korrelation zwischen der gespritzten Aktivität A in mCi und der gemessenen Impulsrate der Lunge a in CPM beträgt:

$$r = 0,986$$

Die Regressionsgerade zwischen den beiden Werten lautet:

$$a = 126607\,A + 11337$$

Hiermit ist geklärt, daß fast alle (95,2 %) der i. v. injizierten ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären im Kapillargebiet der Lunge nachzuweisen sind. Die durchschnittlich 4,8 % extrapulmonale Aktivitäten, die sich nicht in der Lunge befinden, sind auf natürliche arterio-venöse Anastomosen der Lunge und auf freies Technetium zurückzuführen.

Im zweiten Tierversuch mit Injektion der Partikel in die Aorta abdominalis erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 6, Abb. 13):

Akt.	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.	Impr.
B	gesamt	Lunge	Untk. (b)	Rest	Lunge	Untk.	Rest
mCi	CPM	CPM	CPM	CPM	%	%	%
0,13	19789	560	18811	418	2,8	95,1	2,1
0,17	25918	531	25138	249	2,1	97,0	0,9
0,24	38230	1984	35825	421	5,2	93,7	1,1
0,29	41900	210	41481	209	0,5	99,0	0,5
0,36	59437	475	58813	149	0,8	99,0	0,2
0,38	52779	1288	51206	285	2,4	97,0	0,6
0,40	61089	800	59688	601	1,3	97,7	1,0
0,40	62151	1007	60995	149	1,6	98,1	0,3
0,46	72997	1905	71033	59	2,6	97,3	0,1
0,50	78028	234	77638	156	0,3	99,5	0,2
0,52	85169	2717	82392	60	3,2	96,7	0,1
0,79	120481	2928	117360	193	2,4	97,4	0,2
0,82	126180	4315	120817	1048	3,4	95,8	0,8
0,83	116615	4478	111566	571	3,8	95,7	0,5
1,03	138093	1408	136590	95	1,0	98,9	0,1
$\bar{x}$					2,2	97,2	0,6
$\pm$ s					1,3	1,6	0,5

Tabelle 6

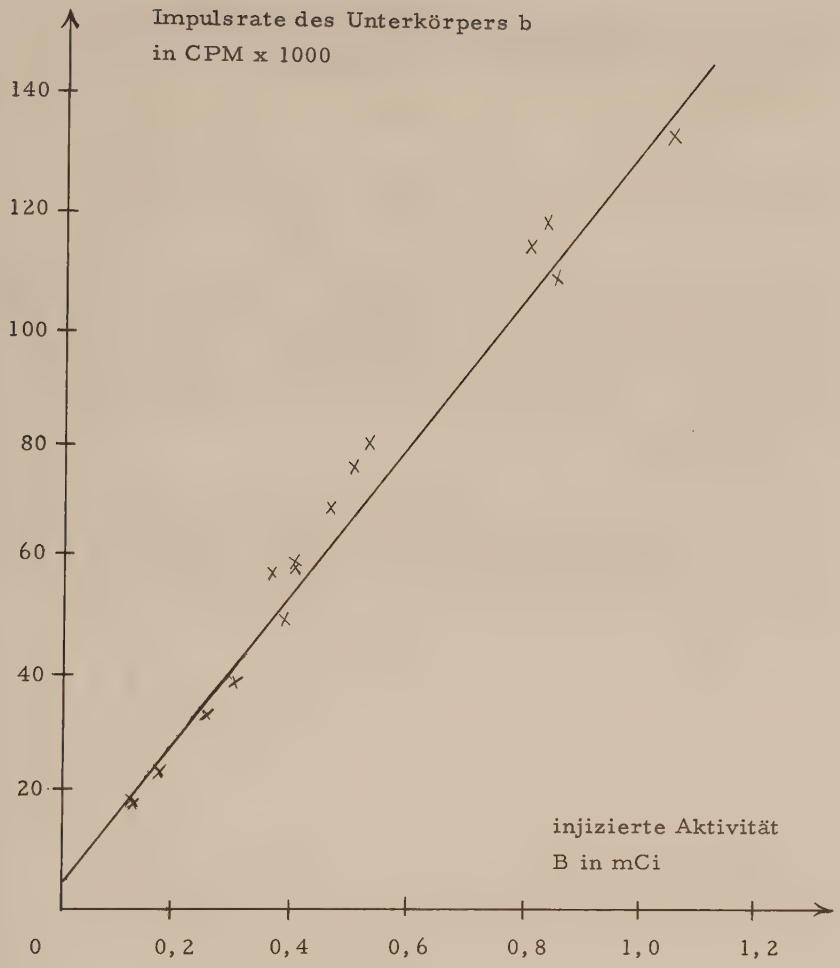

Abb. 13 Zweiter Tierversuch
Die durchgezogene Linie ist die Regressionsgerade

$$b = 135479 + 5212$$

Die Korrelation zwischen der injizierten Aktivität B und der gemessenen Impulsrate des Unterkörpers b beträgt:

$$r = 0,991$$

Die Regressionsgerade zwischen diesen beiden Werten lautet:

$$b = 135479\ B + 5212$$

Damit ist gezeigt, daß fast alle (97,2 %) der in die Aorta injizierten Mikrosphären im entsprechenden Endstromgebiet, dem Unterkörper, nachgewiesen werden. Die arterio-venösen Anastomosen des Unterkörpers liegen bei etwa 2,2 %, der Anteil an freiem Technetium war sehr gering.

Abbildung 14 dokumentiert die geringe Abweichung der Regressionsgeraden der beiden ersten Tierversuche im Bereich zwischen 0 und 1 mCi. Die bedeutet, daß der Scanner die Impulsraten von Lunge und Unterkörper gleichwertig erfaßt.

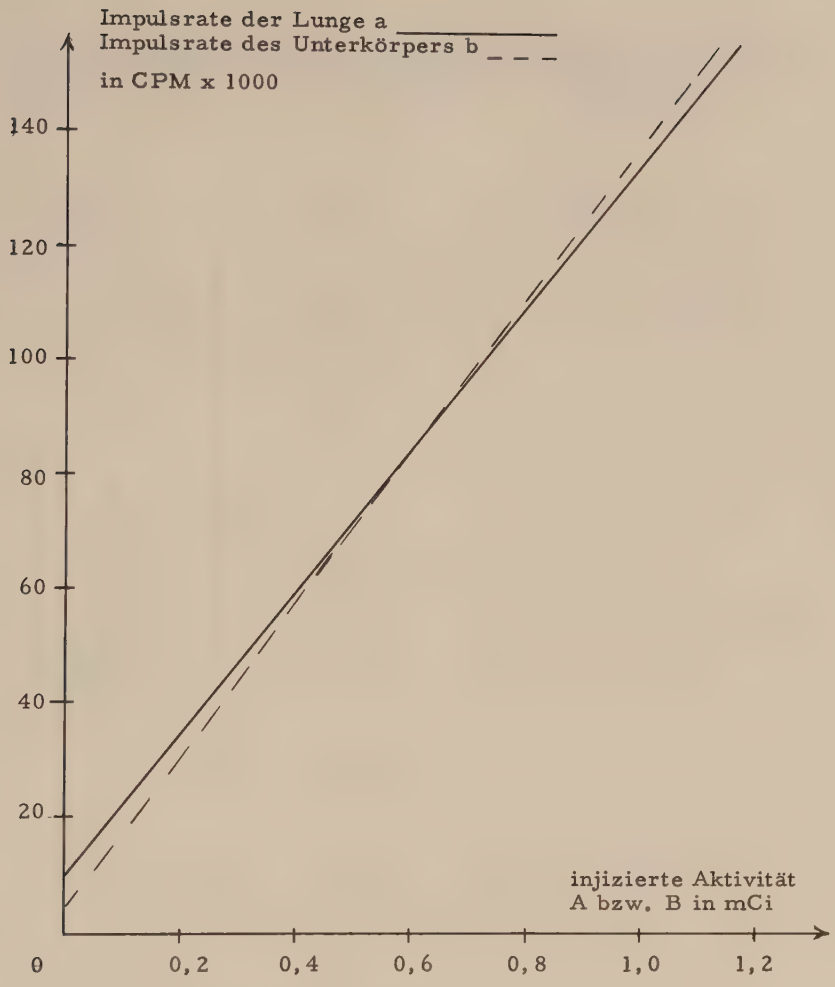

Abb. 14 Vergleich der Regressionsgeraden des ersten und zweiten Tierversuchs
Die durchgezogene Linie ist die Regressionsgerade des ersten Tierversuchs, die gestrichelte des zweiten

Im dritten Tierversuch mit Injektionen der Mikrosphären in die v. cava inferior (A) und in die Aorta abdominalis (B) zur Shuntsimulation erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 7, Abb. 15):

Curiemeter	Scanner	Differenz
$\frac{A}{A+B}\ \frac{\text{i. v.}}{\text{gesamt}}$ in %	$\frac{a}{a+b}\ \frac{\text{Lunge}}{\text{gesamt}}$ in %	$\frac{a}{a+b}$ (%) - $\frac{A}{A+b}$ (%)
5	5	0
6	8	2
13	14	1
19	25	6
29	26	- 3
29	30	1
31	29	- 2
38	38	0
39	35	- 4
41	41	0
47	50	3
51	50	- 1
58	54	- 4
59	57	- 2
62	64	2
64	62	- 2
75	73	- 2
90	90	0
$\bar{x} \pm s$		- 0,3 $\pm$ 2,5

Tabelle 7

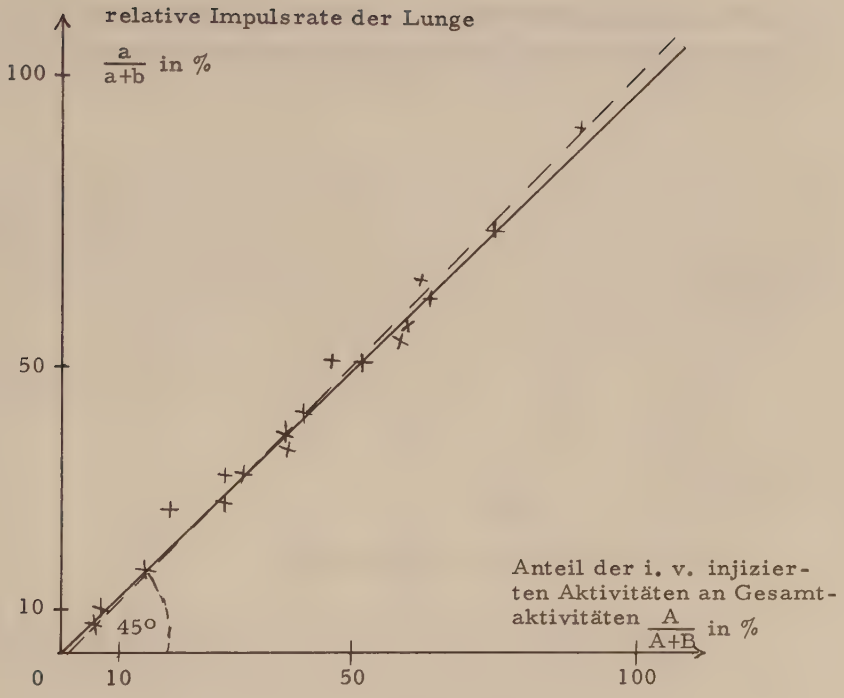

Abb. 15 Dritter Tierversuch

Die durchgezogene Linie ist die Regressionsgerade
Die gestrichelte Linie ist die 1. Winkelhalbierende

Der Korrelationskoeffizient zwischen den relativ in die Lunge injizierten Aktivitäten $\frac{A}{A+B}$ (%) und der vom Scanner gemessenen relativen Impulsrate der Lunge $\frac{a}{a+b}$ (%) beträgt:

$$r = 0,994$$

Die Regressionsgerade zwischen den beiden Größen, die im Idealfall

$$\frac{a}{a+b} (\%) = \frac{A}{A+B} (\%)$$

lautet, d. h. mit der 1. Winkelhalbierenden identisch ist (gestrichelte Linie Abb. 15), beträgt:

$$\frac{a}{a+b} (\%) = 0,96 \times \frac{A}{A+B} (\%) + 1,24$$

(durchgezogene Linie in Abbildung 15)

Wie Abbildung 15 dokumentiert, stimmt diese Gerade sehr gut mit der 1. Winkelhalbierenden überein; somit ist gezeigt, daß der Scanner das Verhältnis strahlender Partikel in Lunge und Unterkörper quantitativ richtig erfaßt.

Im vierten Tierversuch, bei dem die Größe eines echten peripheren arterio-venösen Shunts mit Flowmeter und Scanner bestimmt wurde, erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 8, Abb. 16):

Shunt/Flowmeter	Shunt/Scanner	Differenz
$\frac{Fl_{Sh\ of} - Fl_{Sh\ geschl}}{Fl_{Sh\ offen}}$ (%)	$\frac{a(Lunge)}{a(Lunge)+b(Bein)}$ (%)	Shunt/Scanner (%) - Shunt/Flowmeter (%)
9	9	0
9	11	2
15	7	- 8
23	24	1
24	23	- 1
27	30	3
27	30	3
30	34	4
33	40	7
36	35	- 1
36	37	1
38	39	1
44	39	- 5
44	48	4
45	54	9
48	57	9
72	65	- 7
$\bar{x} \pm s$		1,3 $\pm$ 4,7

Tabelle 8

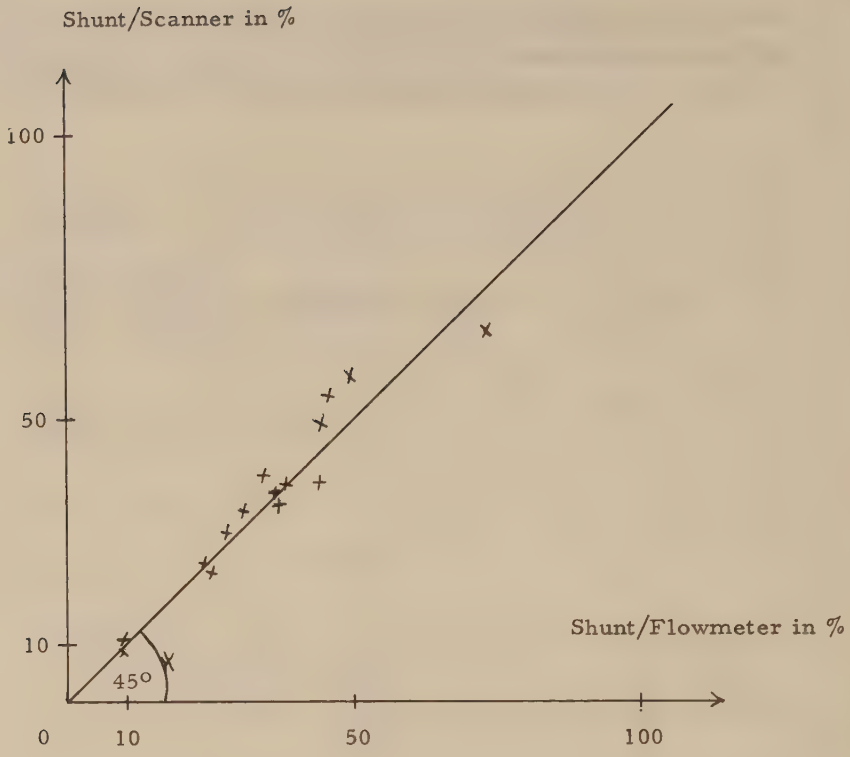

Abb. 16 Vierter Tierversuch

Die durchgezogene Linie ist die 1. Winkelhalbierende

Der Korrelationskoeffizient zwischen den Shuntgrößen, die mit Flowmeter und Scanner bestimmt wurden, beträgt:

$$r = 0{,}955$$

Die Regressionsgerade zwischen den beiden Meßgrößen, die im Idealfall

$$\text{Shunt/Scanner (\%)} = \text{Shunt/Flowmeter (\%)}$$

beträgt und somit der 1. Winkelhalbierenden entspricht (durchgezogene Linie in Abb. 16), lautet:

$$\text{Shunt/Scanner (\%)} = \text{Shunt/Flowmeter (\%)} + 1{,}19$$

Diese Gerade stimmt sehr gut mit der 1. Winkelhalbierenden überein. Abbildung 16 dokumentiert die geringe Abweichung der Meßwerte von der 1. Winkelhalbierenden.

Um verläßliche statistische Aussagen zu erhalten, ist die Anzahl unserer Meßwerte zu gring. Dennoch läßt sich sagen, daß wesentlich größere Abweichungen als 10 % unwahrscheinlich sind, wobei bei unseren 17 Untersuchungen die größte Abweichung 9 % betrug.

Da der Fehler des Flowmeters größer als 10 % ist, lassen sich die Abweichungen von der 1. Winkelhalbierenden nicht eindeutig dem Scanner bzw. dem Flowmeter zuordnen.

Hiermit ist gezeigt, daß sich die Messungen des Scanners mit einer unabhängigen Methode, hier mit dem Flowmeter, bestätigen lassen.

Beim fünften Tierversuch bei dem der Gesamt-Abbau der ^{99m}Tc-HAM bestimmt wurde, erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 9, Abb. 17 und 18):

1. Tierversuch, 1. Kaninchen, Abbau in der Lunge

Zeit (min)	0	13	23	35	46	57
Abbau (%)	100,0	96,9	96,6	96,3	95,9	95,4

1. Tierversuch, 2. Kaninchen, Abbau in der Lunge

Zeit (min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
Abbau (%)	100,0	98,3	96,5	92,9	90,8	92,4	89,3	88,6	84,3
Zeit (min)	155	165	180	195	225	255			
Abbau (%)	80,0	76,7	76,4	74,2	70,4	69,8			

1. Tierversuch, 3. Kaninchen, Abbau in der Lunge

Zeit (min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
Abbau (%)	100,0	89,4	86,6	84,3	83,2	82,7	82,1	81,0	81,3

2. Tierversuch, 4. Kaninchen, Abbau im Unterkörper

Zeit (min)	0	15	30	45	60	75	90	105
Abbau (%)	100,0	93,3	90,5	89,0	86,5	84,5	82,4	79,7

2. Tierversuch, 5. Kaninchen, Abbau im Unterkörper

Zeit (min)	0	20	35	50	65
Abbau (%)	100,0	96,7	93,1	90,7	87,2

Tabelle 9

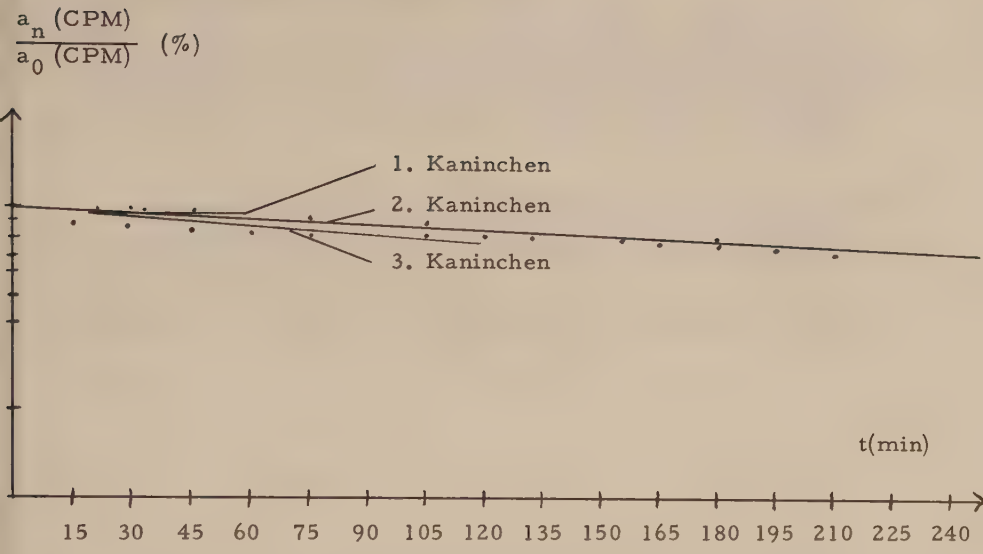

Abb. 17 Gesamt-Abbau der Partikel in der Kaninchenlunge

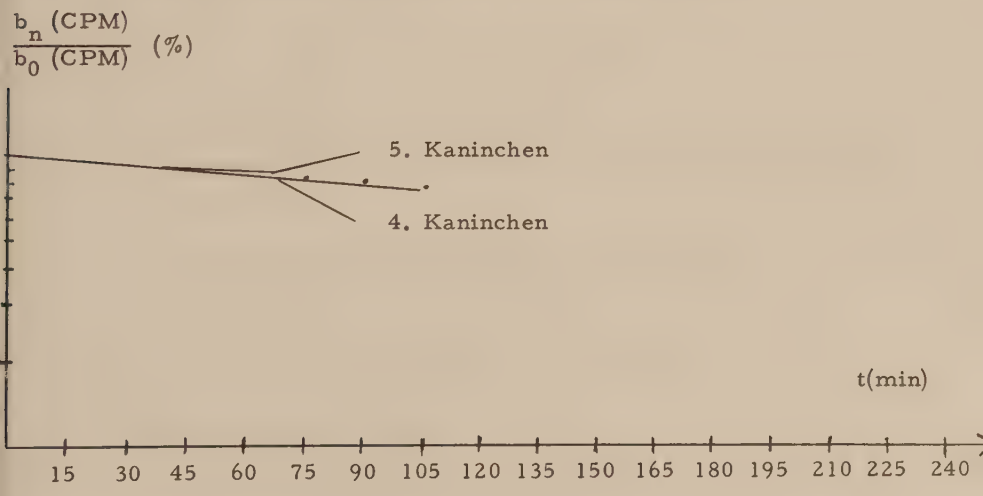

Abb. 18 Gesamt-Abbau der Partikel im Unterkörper der Kaninchen

Abb. 17 und 18 Fünfter Tierversuch

Wie Abbildung 17 zeigt, unterscheiden sich die drei individuellen Abbaukurven der Lungen so stark, daß eine Berechnung der ursprünglichen Aktivitätsverteilung von Scans, die erst einige Zeit nach der Injektion von Mikrosphären aufgenommen wurden, nur mit großen Fehlern möglich ist.

Die Abbaukurven der Aktivitäten im Unterkörper (Abbildung 18) unterscheiden sich weniger stark. Wegen der geringen Anzahl von zwei untersuchten Tieren ist eine Aussage jedoch nicht zulässig, ob eine Berechnung der ursprünglichen Aktivitätsverteilung möglich ist.

5. Untersuchungen an Menschen

Bevor unsere Methode der quantitativen arterio-venösen Shuntbestimmung in die Klinik eingeführt werden konnte, mußte geklärt werden, ob

- die ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären sich in den jeweiligen Endstromgebieten von Bein, Lunge und Gehirn vollständig nachweisen lassen, d. h.

$$^{b}_{\text{Bein}} \quad (\%) \stackrel{?}{=} 100\ \%$$

$$^{c}_{\text{Gehirn}} \quad (\%) \stackrel{?}{=} 100\ \%$$

$$^{a}_{\text{Lunge}} \quad (\%) \stackrel{?}{=} 100\ \%$$

- bei gleichzeitiger intravenöser und intraarterieller Injektion von Partikeln die relative Lungenimpulsrate richtig gemessen wird, d. h.

$$\frac{a}{a+b} \quad (\%) \stackrel{?}{=} \frac{A}{A+B}\,(\%)$$

- es vorteilhafter ist, die Regions of interest individuell von Hand zu setzen oder die im Rechner vorgegebenen Standard-Regions zu verwenden

- es notwendig ist, die Patienten möglichst bald nach der Injektion der Partikel zu scannen

In unsere Untersuchungen wurden nur Patienten einbezogen, bei denen Bein-, Lungen- bzw. Hirnszintigramm wegen diverser Indikationen angefordert waren.

Die Patienten erhielten etwa eine Stunde vor der Applizierung der Aktivitäten ein Thyreostatikum (Irenat^{R}-Tropfen). Bei Zweitinjektion von Partikeln wurde etwas Solu-Decortin^{R} injiziert, um zwar extrem unwahrscheinlichen, aber theoretisch möglichen anaphylaktischen Reaktionen vorzubeugen.

Die Frage, wieviel intravenös injizierte Partikel in der Lunge festgehalten werden, ist bereits in der Literatur (7, 33, 49, 93, 96, 103) genügend geklärt, so daß auf eigene Untersuchungen hierzu verzichtet wurde.

5.1. Methodik

Das erste Kollektiv bestand aus 21 Patienten ohne klinisch bekannten arterio-venösen Shunt.

Die Patienten bekamen ca. 1 mCi ^{99m}Tc-HAM in eine a. femoralis injiziert. Etwa 10 - 30 min nach der Injektion wurde der Scanner gestartet. Eine Aufnahme dauerte etwa 35 min.

Alle Patienten wurden wir in Abschnitt 2.3. beschrieben ausgewertet. Die Regions of interest wurden mittels einer im Rechner vorgegebenen automatischen Maske bestimmt, wobei als "Bein" das jeweilige Bein + Becken und als "Lunge" die rechten und linken Ober- und Unterfelder gewertet wurden. Bei fünf Patienten wurden zusätzlich mit der Hand die individuellen Regions "Bein", "Lunge" und "Rest" gesetzt.

Abb. 19 zeigt schematisch die Untersuchungen beim ersten Patientenkollektiv.

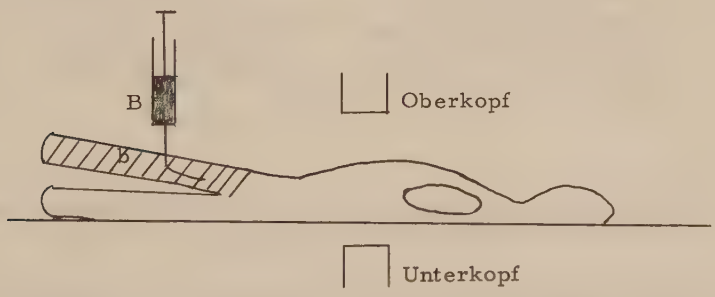

Abb. 19 Schematische Darstellung des Untersuchungsganges beim ersten Patientenkollektiv

Es wurde gemessen, wieviel % der Aktivitäten sich im entsprechenden Bein befinden.

Das zweite Kollektiv bestand aus zwei Patienten, die klinisch und angiographisch keinen arterio-venösen Shunt hatten.

Die Patienten bekamen ca. 1 mCi ^{99m}Tc-HAM nach einer Carotis-Angiographie in den liegenden Katheter injiziert. Zwischen Zeitpunkt der Injektion und Scanbeginn lagen ein bis zwei Stunden.

Beide Patienten wurden wie in Abschnitt 2. 3. beschrieben ausgewertet. Die Regions of interest wurden mittels einer automatischen Maske bestimmt, wobei als "Kopf" der Kopf und als "Lunge" die rechten und linken Ober- und Unterfelder gewertet wurden. Außerdem wurden die Regions von Hand gesetzt.

Abbildung 20 zeigt schematisch den Untersuchungsgang beim zweiten Patientenkollektiv.

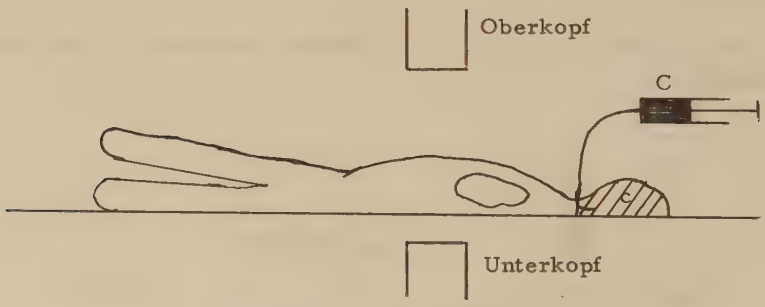

Abb. 20 Schematische Darstellung des Untersuchungsganges beim zweiten Patientenkollektiv

Mit dem Scanner wurde gemessen, wieviel % der Aktivitäten sich im Kopf befinden.

Außerdem wurde zusammen mit den Werten des ersten Kollektivs geprüft, ob ein signifikanter Unterschied bei den Auswertungen mit automatisch und von Hand gesetzten Regions besteht.

Das dritte Kollektiv bestand aus 7 Patienten ohne klinisch bekannten arterio-venösen Shunt.

Diese Patienten bekamen gleichzeitig in eine v. cubitalis und eine a. femoralis zur Shuntsimulation eine bestimmte Menge A bzw. B ^{99m}Tc-HAM injiziert, insgesamt 1 - 2 mCi. Durch Vor- und Rückmessung der Spritzen wurde die exakt injizierte Aktivität erhalten. Sofort nach der Injektion wurde der Scanner gestartet.

Die Patienten wurden wie in Abschnitt 2.3. beschrieben ausgewertet. Die Regions of interest wurden sowohl automatisch als auch von Hand gesetzt.

Abb. 21 zeigt schematisch den Untersuchungsgang beim dritten Patientenkollektiv.

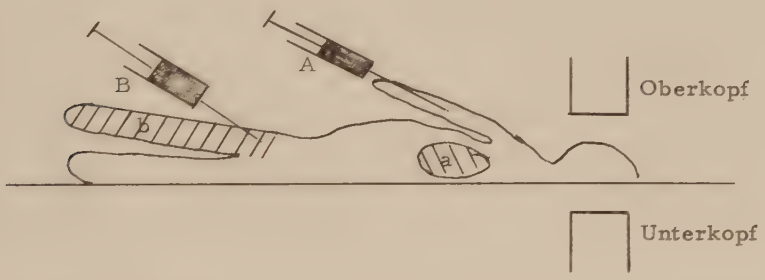

Abb. 21 Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs beim dritten Patientenkollektiv

Verglichen wurde die relativ i. v. injizierte Aktivität $\frac{A}{A+B}$ (%) mit der relativen Lungenimpulsrate a (%).

Außerdem wurde geprüft, ob bei den Werten für die relative Lungenimpulsrate a (%), die mit automatischen und von Hand gesetzten Regions erhalten waren, signifikante Unterschiede bestehen.

Das vierte Kollektiv bestand aus acht Patienten. Diese Patienten bekamen etwa 1 - 2 mCi ^{99m}Tc-HAM in eine a. femoralis injiziert und wurden gleich nach der Injektion gescannt. Nach einer bestimmten Zeit wurden die Patienten ein zweites Mal gescannt.

Aus den absoluten Impulsraten des Beines wurde der Gesamt-Abbau der Tc-HAM errechnet:

$$\text{Gesamt-Abbau } (\%) = \frac{b_1(\text{CPM})}{b_0(\text{CPM})} \ (\%)$$

Aus den relativen Impulsraten des Beines wurde der biologische Abbau der Tc-HAM errechnet:

$$\text{biologischer Abbau } (\%) = \frac{b_1(\%)}{b_0(\%)} \quad (\%)$$

5.2. Ergebnisse

Im ersten Kollektiv wurden folgende Werte erhalten (Tabelle 10):

Na Al G	Lunge (%)	Bein (%)	Rest (%)	Lunge (%)	Bein (%)	Rest (%)
	Hand-Regions			Automatik-Regions		
KS 74 m	0,7	98,0	1,3	0,8	98,0	1,2
KB 74 w	1,3	96,3	2,4	1,2	95,6	3,2
WK 53 m	1,4	91,7	6,9	1,4	94,7	3,9
MB 55 m	1,7	96,3	2,0	1,6	94,4	4,0
EF 52 m	2,0	95,6	2,4	1,6	94,6	3,8
IS 62 m				0,5	97,2	2,3
JS 70 m				0,7	97,2	2,1
HE 37 m				0,8	95,8	3,4
WC 66 w				0,9	96,0	3,1
IS 42 w				1,2	95,1	3,7
IK 40 m				1,3	94,6	4,1
HK 66 m				1,6	94,0	4,4
EH 70 m				1,6	93,0	5,4
AH 71 m				1,6	97,0	1,4
CS 69 m				1,7	94,1	4,2
WE 73 m				2,0	94,9	3,1
FA 65 m				2,2	92,4	5,4
WN 57 m				2,7	93,4	3,9
JB 50 w				2,7	93,6	3,7
WL 67 m				2,9	92,6	4,5
RP 74 m				2,9	93,1	4,0
Mittelwert $\bar{x}$				1,6	94,8	3,6
Standardabweichung s				0,7	1,6	1,1

Tabelle 10

Beim zweiten Kollektiv mit Injektion der Partikel in eine a. carotis erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 11):

Na Al G	Lunge (%)	Kopf (%)	Rest (%)	Lunge (%)	Kopf (%) c (%)	Rest (%)
	Hand-Regions			Automatik-Regions		
PS 31 m	1,5	92,6	5,9	1,4	92,5	6,1
BE 35 m	2,0	93,3	4,7	2,5	92,3	5,2

Tabelle 11

Folgende Angaben liegen in der Literatur zu der Frage vor, ob bei Menschen ohne bekannten Shunt intravenöse injizierte mit ^{99m}Tc markierte Humanalbumin-Mikrosphären in der Lunge hängenbleiben (Tabelle 12):

Autor	Firma	Patientenzahl	extrapulmonale Aktivität (%)
K. ANGER et al. (7)	Tck 5	14	$5,9 \pm 2,3$
GATES et al. (33)			$5,3 \pm 1,5$
HURLEY et al. (49)		10	< 2
ROHN (93)	3M	3	$5,03 \pm 0,64$
SEBOLDT (96)	3M	9	$4,6 \pm 1,9$
SEBOLDT (96)	Tck 5	16	$5,4 \pm 2,1$
STRAUSS et al. (103)		10	$1,1 \pm 1,0$

Tabelle 12

Die Tabellen 10 und 12 zeigen, daß die meisten (über 94 %) der radioaktiven Mikrosphären im ersten Endstromgebiet, d. h. im Bein bzw. in der Lunge, nachgewiesen werden können.

Tabelle 11 zeigt für das Endstromgebiet Gehirn denselben Trend auf, jedoch ist eine Patientenzahl von zwei zu gering, um eine statistische Aussage zu machen.

Der für die Beurteilung von peripheren arterio-venösen Shunts wichtigste Wert, die relative Lungenimpulsrate, zeigt bei den Werten in Tabelle 10 und 11 im gepaarten t-Test keine signifikanten Unterschiede, wenn man diesen Wert einmal mit individuell gesetzten Regions und ein andermal mit den vorgegebenen Standard-Regions errechnete. Daher wurden die weiteren Patienten des ersten Kollektivs nur noch mit den Standard-Regions ausgewertet.

Beim dritten Kollektiv mit Injektion der Partikel i. v. und i. a. in eine a. femoralis zur Shuntsimulation erhielten wir folgende Ergebnisse (Tabelle 13, Abb. 22):

Na Al G	sim. Shunt	gemessene Shuntgröße			
		Handauswertung		Automat. Auswertung	
	$\frac{A}{A+B}$	$\frac{a}{a+b}$	$\frac{a}{a+b} - \frac{A}{A+B}$	$\frac{a}{a+b}$	$\frac{a}{a+b} - \frac{A}{A+B}$
	%	%	%	%	%
OZ 46 m	24	17	- 7	17	- 7
JS 69 m	36	32	- 4	31	- 5
AS 63 m	47	46	- 1	46	- 1
AS 66 m	52	54	2	53	1
PB 42 m	53	60	7	58	5
EG 74 w	56	65	9	66	10
AB 60 m	82	82	0	80	- 2
Mittelwert $\bar{x}$			0,9		0,1
Standardabweichung s			5,3		5,4

Tabelle 13

Wie aus Abbildung 22 und Tabelle 13 hervorgeht, betrug bei unseren Untersuchungen der größte Meßfehler 10 %. Nach diesen Ergebnissen ist eine größere Abweichung von der tatsächlichen Shuntgröße nicht zu erwarten. Ein systematischer Fehler läßt sich nicht nachweisen.

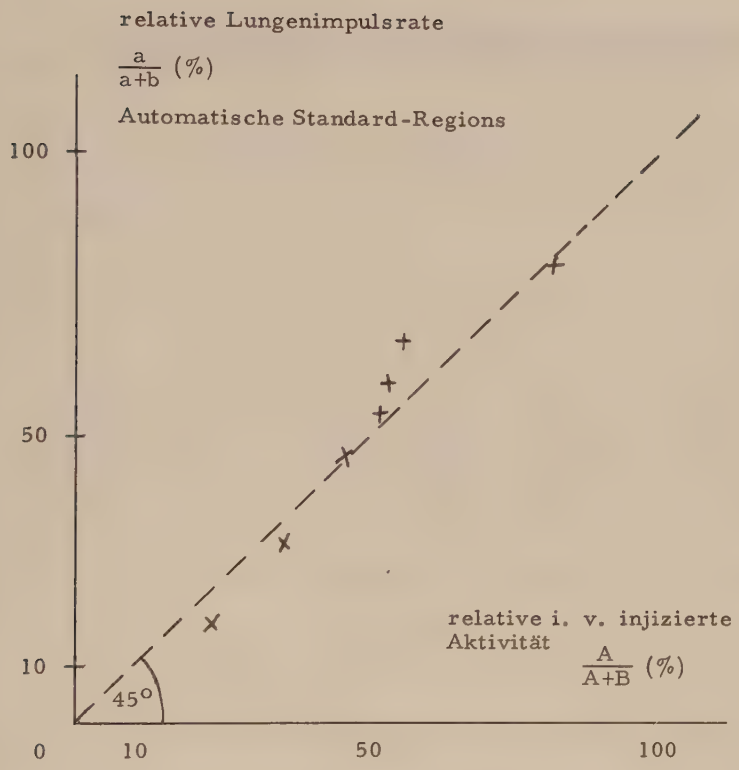

Abb. 22 Drittes Patientenkollektiv

Die gestrichelte Linie ist die 1. Winkelhalbierende

Beim vierten Patientenkollektiv erhielten wir für den Abbau der ^{99m}Tc-HAM im Bein folgende Werte (Tabelle 14, Abb. 23 und 24):

Na Al G	2. Aufn.	Bein b_0	Bein b_1	Gesamt-A.	Bein b_0	Bein b_1	biol. A.
	h	CPM	CPM	%	%	%	%
EF 52 m	0,6	87055	76941	88,4	94,6	90,1	95,2
KB 74 w	1,0	284178	231522	81,5	95,6	89,8	93,9
MB 55 m	1,0	134280	114621	85,4	94,4	90,1	95,4
RP 74 m	2,1	256584	176240	68,7	93,5	88,5	94,7
WK 53 m	2,3	175859	123100	70,0	94,7	85,4	90,2
HK 66 m	3,1	281523	131271	46,6	94,0	79,8	84,9
HK 66 m	3,6	44974	21732	48,3	91,8	77,0	83,9
RP 74 m	3,7	197554	92966	47,0	93,1	85,2	91,5

Tabelle 14

Aus den Tabellenwerten für den Gesamt-Abbau errechnet sich bei einer Korrelation von

$$r = -0,970$$

eine Kurve

$$b_n(t) = b_0 \times e^{-0,219t} \quad (t \text{ in h; } b_0,\ b_n \text{ in CPM})$$

und daraus eine effektive HWZ von 3,2 h.

Für den biologischen Abbau der Partikel errechnet sich bei einer Korrelation von

$$r = -0,770$$

eine Kurve

$$b_n(t) = b_0 \times e^{-0,023t} \quad (t \text{ in h}; b_0, b_n \text{ in } \%)$$

und daraus eine biologische HWZ von 30,1 h. Dieser Wert ist allerdings wegen der großen individuellen Unterschiede sehr ungenau. Bei Berechnung der biologischen HWZ aus der effektiven HWZ von 3,2 h und der physikalischen HWZ von ^{99m}Tc von 6 h ergibt sich ein Wert von 6,9 h.

Wie sich schon bei den Tierversuchen zeigte, ist der Abbau von Aktivitäten bei den einzelnen Individuen sehr unterschiedlich, so daß es nur unter Inkaufnahme großer Fehler möglich ist, von einem spät aufgenommenen Szintigramm aus auf die ursprüngliche Aktivitätsverteilung, die Grundlage der Shuntberechnung, zu schließen.

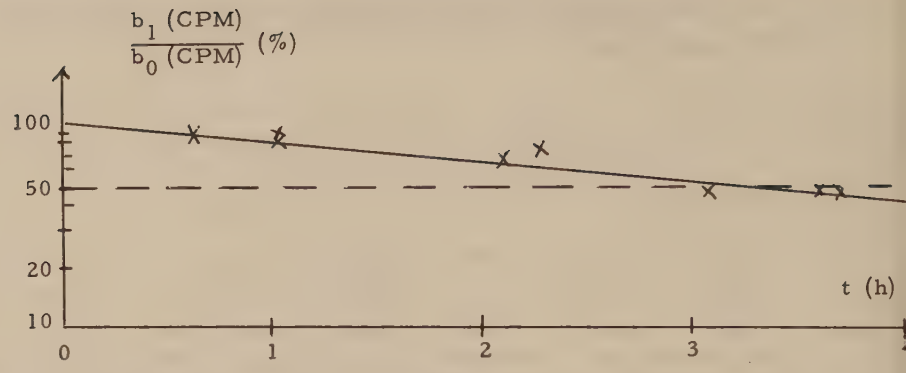

Abb. 23 Viertes Patientenkollektiv. Gesamtabbau der ins Bein injizierten Mikrosphären. Semilogarithmische Darstellung. Die durchgezogene Linie stellt die errechnete Abbaufunktion dar.

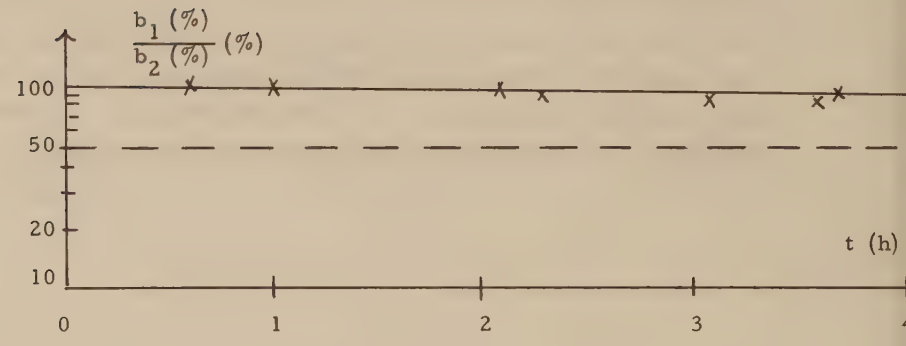

Abb. 24 Viertes Patientenkollektiv. Biologischer Abbau der ins Bein injizierten Mikrosphären. Semilogarithmische Darstellung. Die durchgezogene Linie stellt die errechnete Abbaufunktion dar.

6. Diskussion

Anfang der 60er Jahre wurden durch die Arbeitsgruppen um YA (120) und TAPLIN (55, 106, 107) die Grundlagen der Partikelszintigraphie geschaffen.

Mit Hilfe von radioaktiv markierten Partikeln wurden periphere arterio-venöse Shunts zunächst von der Arbeitsgruppe in Baltimore um RHODES und WAGNER (63, 89, 90, 116), dann in Wien von PARTSCH, MOSTBECK et al. (41, 58, 62, 72, 78) und in Basel von WAIBEL und LOCHER (60, 117) quantitativ gemessen.

Diese Autoren injizierten zunächst eine bestimmte Menge radioaktiv markierter Partikel intravenös und dann eine größere Menge intraarteriell und errechneten aus dem Anstieg der Impulsrate über der Lunge vor und nach der intraarteriellen Injektion den Shunt. Da zweimal über dem gleichen Organ gemessen wurde, brauchte die Transmission der Lunge nicht beachtet zu werden. Allerdings wurden Meßfehler, die durch den freien Anteil der radioaktiven Substanz, durch den Abbau der Partikel und Verminderung der Radioaktivität zwischen den zwei Messungen entstehen, nicht berücksichtigt. Ebensowenig wurden Modellversuche durchgeführt und geprüft, ob der Scanner bzw. die Kamera im entsprechenden Bereich die Impulsrate linear messen.

Die Arbeitsgruppe in Long Beach (Kalifornien) um GATES (33, 34, 35, 36, 37, 38) stellte beim Vergleich von Meßmethoden für den Rechts-Links-Shunt nach Fick und mit radioaktiven Partikeln erhebliche Abweichungen zwischen den beiden Methoden fest (36, 37). Leider werden bei diesen Arbeiten keinerlei Angaben über Korrekturen des Szintigramms gemacht. Eigene Untersuchungen zur peripheren Shuntberechnung ohne jegliche Korrekturen außer Nulleffektabzug mit einem Detektor ergaben einen Fehler bis 30 %.

Die theoretische Anwendung der quantitativen Szintigraphie wurden bereits 1950 durch MAYNEORD (68) aufgezeigt und ab Ende der 60er Jahre durch verschiedene Autoren (9, 17, 54, 69, 99, 110) weiterentwickelt.

Seit Anfang der 70er Jahre wurden in Tübingen Methoden zur quantitativen Szintigraphie entwickelt und überprüft, die auf den oben erwähnten theoretischen Vorüberlegungen basieren (6, 7, 8, 30, 73, 96, 97).

Mit dieser Arbeit wurde eine Methode zur qualitativen Messung peripherer arterio-venöser Shunts überprüft. Bei dieser Methode wird nach intraarterieller Injektion von ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären vor den Shunt ein Ganzkörperszintigramm mit zwei Detektoren über und unter dem Patienten durchgeführt. Im Rechner wird nach Nulleffektabzug und Korrektur des physikalischen Abfalls der Impulsrate während der Aufnahmezeit aus den Meßwerten der zwei Detektoren das geometrische Mittel gebildet und der Wert durch eine Transmissionsmessung korrigiert. Aus den so erhaltenen Impulsraten über dem entsprechenden Endstromgebiet und der Lunge wird der arterio-venöse Shunt in % errechnet. Um die Berechnung zu vereinfachen, kann die geringe Restkörperaktivität vernachlässigt und die Shuntgröße mit der relativen Lungenimpulsrate gleichgesetzt werden.

Mit Hilfe von Modell- und Tierversuchen sowie mit Untersuchungen an Menschen wurde diese Methode standardisiert.

Zunächst wurden Modellversuche durchgeführt, um festzustellen, ob zwischen vorhandenen und vom Scanner gemessenen Aktivitäten eine Linearität besteht, ob der quantitative Vergleich zweier Strahlungsquellen problemlos möglich ist und eine Strömungsverteilung vom Scanner richtig erfaßt wird.

Dabei ergab sich zwischen den tatsächlichen Aktivitäten und den vom Scanner ermittelten Impulsraten eine sehr gute Linearität. Die Regressionsgerade geht nicht genau durch den Ursprung des Koordinatensystems. Bereits bei einer Aktivität von 0 mCi mißt der Scanner auch nach Nulleffektsabzug eine gewisse Impulsrate. Dies kommt durch den unvermeidlichen Nulleffekt zustande. Wird in einem Feld außerhalb der Strahlungsquelle der durchschnittliche Nulleffekt, der von Inkrement (1/4 Zoll x 1/4 Zoll) zu Inkrement schwankt, bestimmt und vom Gesamtbild abgezogen, verschwindet der Einfluß des Nulleffekts von allen Inkrementen mit durchschnitt-

lichem Nulleffekt, bei Inkrementen mit überdurchschnittlichem Nulleffekt bleibt ein unvermeidlicher Nulleffekt bestehen, der bei weiterem Nulleffektabzug zu Fehlern bei der quantitativen Auswertung führen würde, da bei mehreren Strahlungsquellen die schwächere zu gering berechnet würde.

Der quantitative Vergleich zweier Strahlungsquellen ergab eine Abweichung von $0,4 \pm 0,5$ %, der zum Teil auf eine geringe Überschneidung der zwei Regions of interest, dem unvermeidlichen Nulleffekt und dem unterschiedlichen Zeitpunkt der Messung zurückzuführen ist.

Eine mit einer sehr genauen Waage bestimmte Strömungsverteilung erfaßte der Scanner mit einer Abweichung von $0,3 \pm 1,2$ %. Zusätzlich zu den oben angeführten Fehlermöglichkeiten führten geringe Wirbelbildungen bei der Injektion zu nicht exakter statistischer Verteilung der Partikel und eine geringe Änderung der Transmission nach Flüssigkeitszustrom zu einer Abweichung von den tatsächlichen Werten.

Diese Versuche bildeten die Grundlage, um die Methode am biologischen Modell zu überprüfen.

Bei den Tierversuchen sollte zunächst bestimmt werden, wieviel % der intravenöse bzw. intraarteriell injizierten Aktivitäten im entsprechenden Endstromgebiet fixiert werden. Um eine sinnvolle quantitative Shuntberechnung durchzuführen, ist eine hohe Fixierung der Aktivitäten im entsprechenden Endstromgebiet notwendig.

Nach intravenöser Injektion der Mikrosphären fanden sich $95,2 \pm 1,6$ % der Aktivitäten in der Lunge und $4,8 \pm 1,6$ % extrapulmonal. Die extrapulmonalen Aktivitäten kommen durch natürliche arteriovenöse Anastomosen der Lunge, durch freies Technetium und durch ungenaue Abgrenzung der Lungen-Region zustande. Nach Injektion der Partikel in die Aorta fanden sich $97,2 \pm 1,6$ % der Aktivitäten im Unterkörper, $2,2 \pm 1,3$ % in der Lunge und $0,6 \pm 0,5$ % im Restkörper. Die Restkörperaktivitäten werden hauptsächlich durch freies ^{99m}Tc und die Lungenaktivitäten durch arterio-venöse Anastomosen des Unterkörpers bedingt. In der Literatur finden sich in Abhängigkeit

von der Partikelgröße (in unserem Fall Ø 30 µm) vergleichbare Werte für die Lunge nach intraaortaler Injektion von Mikrosphären bei Kaninchen (Tabelle 15):

Autor	Ø	Zahl	Lungenimpulsrate (%)
CREASY et al. (21)	15 µm	9	2,8 ± 2,7
CREASY et al. (21)	25 µm	9	1,65 ± 1,34
CREASY et al. (21)	50 µm	9	0,51 ± 0,46

Tabelle 15

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Untersuchungen mit Partikeln bei Hund und Ratte (14, 39, 51, 95).

Weiter sollte bei Tierversuchen bestimmt werden, ob zwischen den injizierten Aktivitäten und den im entsprechenden Endstromgebiet gemessenen CPM eine Linearität besteht.

Auch hier konnte eine gute Linearität zwischen den i. v. bzw. i. a. injizierten Aktivitäten und den in Lunge bzw. Unterkörper gemessenen CPM festgestellt werden, allerdings wichen die Einzelwerte etwas stärker von den Regressionsgeraden ab als bei den Modellversuchen. Dies erklärt sich durch individuell unterschiedliche Fixierung der Partikel im ersten Endstromgebiet, durch unterschiedlich hohe Anteile an freiem Technetium, durch geringe paravenöse Injektionen und gering unterschiedlicher Transmission bei laparatomierten Kaninchen. Die Regressionsgerade i. v. injizierte Aktivität/CPM Lunge ist flacher als die Gerade i. a. injizierte Aktivität/CPM Unterkörper, was vor allem durch den Zählverlust der relativ kleinen Lunge bei hohem mCi erklärbar ist, jedoch sind die Abweichungen der beiden Regressionsgeraden im Bereich zwischen 0 und 1 mCi gering.

Außerdem sollte mit Hilfe von Tierversuchen festgestellt werden, ob simulierte bzw. echte Shunts vom Scanner richtig erfaßt werden.

Bei der Shuntsimulation durch gleichzeitige i. v. und i. a. Injektion betrug die Abweichung der Werte 0,3 $\pm$ 2,5 %, wobei sich mehrere Fehler addieren konnten, nämlich durch freies Technetium, unvollständige Fixierung der HAM im ersten Endstromgebiet und abweichende Transmission des laparatomierten Tieres. Bei echten Shunts betrug die Abweichung der Meßwerte im Vergleich zur Messung mit einem Flowmeter 1,3 $\pm$ 4,7 %, wobei in diesem Fall der Meßfehler des Flowmeters, der über 10 % betragen kann, zusätzlich addiert.

Zusätzlich sollte festgestellt werden, ob bei Messungen, die erst einige Zeit nach der Injektion der Partikel gestartet werden, eine Rückrechnung auf die ursprüngliche Verteilung der Aktivitäten möglich ist.

Es zeigt sich, daß dies, ohne größere Fehler in Kauf zu nehmen, nicht möglich ist, da beim Abbau der Partikel zwischen den einzelnen Tieren große individuelle Schwankungen bestehen. So unterscheiden sich die Werte beim Abbau der Partikel in der Lunge nach einer Stunde bereits über 12 %.

Auch beim Menschen sollte zunächst festgestellt werden, wieviel % der injizierten Aktivitäten sich im entsprechenden ersten Endstromgebiet nachweisen lassen.

Nach Injektionen in die a. femoralis fanden sich 94,8 $\pm$ 1,6 % im Bein, 1,6 $\pm$ 0,7 % in der Lunge und 3,6 $\pm$ 1,1 % im Restkörper. Der Restkörperanteil ist größer als bei den Kaninchen, da beim Menschen im Gegensatz zum Tierversuch ein Bein zum Restkörper gezählt wurde, und weil bis zum Ende der Untersuchung mehr Zeit verging (ca. 45 min) als beim Tier (12 min) und somit bereits Partikel abgebaut waren. Die Aktivitäten der Lunge entsprechen in etwa den natürlichen arterio-venösen Anastomosen. Nach Injektion der HAM in eine a. carotis fanden sich etwa 93 % der Aktivitäten im Kopf, 2 % in der Lunge und 5 % im Restkörper. Die Restkörperaktivitäten sind in diesem Fall noch größer, da der Flächenanteil noch größer ist und die Untersuchungen später durchgeführt wurden bis zu zwei Stunden nach der Injektion der Partikel, so daß noch mehr ^{99m}Tc-HAM abgebaut waren.

Aus Literaturangaben war zu ersehen, daß auch nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc-HAM sich die meisten, über 94 %, der Aktivitäten sich im ersten Endstromgebiet, in der Lunge, nachweisen lassen (7, 33, 49, 93, 96, 103).

Tabelle 16 zeigt, daß unsere Werte für die Lungenimpulsrate mit denen anderer Autoren übereinstimmen:

Autor	Partikel	Inj.-Ort	Zahl	Lungen-impulsrate
MOSTBECK (72)	J-MAA	a. brachialis	7	5,2 $\pm$ 0,9
KUNKEL et al. (57)	J-MAA	a. brachialis	8	5,71 $\pm$ 2,02
LOFFERER et al. (62)	J-MAA	a. femoralis		2,63
MOSTBECK (72)	J-MAA	a. femoralis	27	2,7 $\pm$ 0,4
RHODES et al. (90)	Tc-HAM	a. femoralis	11	0,95 $\pm$ 1,13
NAGAI et al. (74)	J-MAA	a. carotis	2	7,55

Tabelle 16

Bei Shuntsimulation, d. h. bei gleichzeitiger intravenöser und intraarterieller Injektion von Tc-HAM, trat eine Abweichung von 0,1 $\pm$ 5,4 % (automatische Regions) auf. Da nicht mehr Patienten mit einer entsprechenden Indikation zur Doppelinjektion gab, ist eine statistische Fehlerrechnung nicht möglich. Allerdings zeigen die erhaltenen Meßwerte, daß größere Abweichungen als 10 % vom tatsächlichen Wert nicht zu erwarten sind. Da für unterschiedlich proportionierte Menschen die gleiche Standard-Transmission verwendet wurde und keine individuell ermittelten wie bei den Modell- und Tierversuchen, war bei den Menschen eine höhere Abweichung der Meßwerte bei der Shuntberechnung zu erwarten als bei den Modell- und Tierversuchen.

Bei Patienten ohne klinisch bekanntem arterio-venösen Shunt wurden niemals falsch hohe pulmonale Werte vom Scanner gemessen. Wenn sich nach intraarterieller Injektion bei einem sofort anschließend aufgenommenen Szintigramm 3 % oder mehr (97,5 %-Perzentile)

der Partikel in der Lunge nachgewiesen werden, läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß ein peripherer arterio-venöser Shunt vorliegt, d. h. unsere Methode erfaßt bereits relativ kleine, noch klinisch stumme Shunts.

Es war außerdem zu klären, ob eine Auswertung mit festgesetzten Standard-Regions oder mit individuell von Hand gesetzten Regions günstiger ist. Es wurde zwischen beiden Auswertmethoden kein signifikanter Unterschied gefunden, auch bei den einzelnen Werten war die Differenz gering, so daß die Art der Setzung der Regions keine Rolle spielt.

Zuletzt wurde noch überprüft, ob die Szintigramme sofort nach der Injektion aufgenommen werden müssen oder ob auch spätere Aufnahmen sinnvoll sind. Wie schon vorher bei den Kaninchen, zeigte sich ebenfalls beim Menschen, daß starke individuelle Schwankungen beim Abbau der Partikel im entsprechenden Endstromgebiet bestehen und somit eine Berechnung der ursprünglichen Aktivitätsverteilung nur mit großen Fehlern möglich ist, wie auch schon in der Literatur bei spät angefertigten Aufnahmen nach i. v. - Injektion betont wird (33, 93). Da bei Spätaufnahmen die relative Lungenimpulsrate wegen des erhöhten Durchstroms freien Technetiums erhöht ist, darf aus einer Lungenimpulsrate von über 3 % dann nicht auf das Vorliegen eines arterio-venösen Shunts geschlossen werden. Eine genaue Grenze kann in diesem Fall nicht angegeben werden.

Tabelle 17 zeigt, daß die Halbwertszeit für den Gesamt-Abbau der Partikel im Bein, die wir mit 3,2 h errechneten, sich innerhalb der in der Literatur angegebenen Werte für den Abbau der Partikel in der Lunge bewegt:

Autor	HWZ der Lunge
EISSNER et al. (27)	140 min
GATES et al. (33)	180 min
HECK et al. (45)	180 min
LÜTGEMEIER et al. (65)	220 min

Tabelle 17

Wie in Abschnitt 1.4. ausgeführt wurde, ist die Strahlenbelastung unserer Methode mit einer Gonadenbelastung von ca. 0,03 rad/mCi sehr gering.

Toxische Nebenwirkungen der Tc-HAM sind erst bei wesentlich größeren Dosen zu erwarten. Bei der tausendfachen Dosis sind noch keine Nebenwirkungen beschrieben. Gesicherte allergische Reaktionen bei Menschen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 1.2.).

Der apparative Aufwand ist hoch und nur an größeren Zentren durchführbar. Der zeitliche Aufwand für die Injektion der Partikel, Erstellung des Szintigrammes und Auswertung ist mit etwa einer Stunde gering.

Die subjektive Belastung des Patienten ist gering. Es ist nur eine Injektion erforderlich. Normalerweise kann die Arterie direkt punktiert werden, in anderen Fällen wird die Untersuchung im Anschluß an eine Angiographie durchgeführt (32, 47).

Zur Orientierung kann eine Aufnahme mit einer Kamera durchgeführt werden, allerdings müssen dann Fehler bis zu 30 % in Kauf genommen werden.

Unsere Methode der Shuntberechnung eignet sich sehr gut zur Indikationsstellung für eine Operation und zur Erfolgsbeurteilung derselben.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird eine nuklearmedizinische Methode zur quantitativen Messung peripherer arterio-venöser Shunts mit einem Ganzkörperscanner standardisiert.

Diese Methode, die Anfang der 70er Jahre in Tübingen entwickelt wurde, zeichnet sich im Gegensatz zu früheren Meßmethoden durch die Anwendung der Theorie der quantitativen Szintigraphie aus. Dies bedeutet, daß das Szintigramm, das nach der Injektion von ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären in eine Arterie vor dem Shunt erhalten wird, zur quantitativen Shuntberechnung durch mehrere Faktoren mit einem Rechner korrigiert wird, um systematische Fehler zu vermeiden: Bildung des geometrischen Mittels aus den jeweiligen Werten zweier Detektoren, so daß die Tiefenlage der Strahlungsquelle keine Rolle spielt, Korrektur des Aktivitätsabfalls während der Aufnahme, Standardisierung der unterschiedlichen Körperproportionen und Ausgleich der Eigenabsorption der Strahlung durch die Transmission. Der Shunt in % wird dann als Quotient der Impulsrate über der Lunge und der Gesamtimpulsrate erhalten.

Zur Standardisierung der Methode wurden 182 Szintigramme bei der Durchführung von Modell- und Tierversuchen und Untersuchungen an Menschen aufgenommen.

Bei Modellversuchen zeigte sich, daß der Scanner im Bereich bis 2 mCi linear mißt, zwei Strahlungsquellen quantitativ richtig unterscheidet, und daß die Abweichung der Meßwerte beim Vergleich mit einer Standard-Methode $0,3 \pm 1,2$ % beträgt.

Bei Versuchen mit Kaninchen wurden nach intravenöser bzw. intraarterieller Injektion von ^{99m}Tc-Humanalbumin-Mikrosphären über 95 % der Aktivitäten im entsprechenden Endstromgebiet nachgewiesen. Zwischen der injizierten Aktivität und der in der Lunge bzw. im Unterkörper nachgewiesenen Impulsrate bestand eine hohe Linearität. Nach gleichzeitiger intraarterieller und intravenöser Injektion von Partikeln zur Shuntsimulation ergab die quantitative Messung eine Abweichung von $0,3 \pm 2,5$ %. Der Vergleich unserer Methode der Shuntmessung mit einer Standard-Methode, der Messung

mit dem Flowmeter, ergab eine Abweichung von 1,3 $\pm$ 4,7 %. Allerdings wurde der Fehler wesentlich größer, wenn wir den Shunt aus Szintigrammen, die erst längere Zeit nach der Injektion von Partikeln aufgenommen wurden, berechneten.

Auch beim Menschen wurden intraarteriell injizierte Mikrosphären zu über 95 % in den entsprechenden Endstromgebieten im Bein und Kopf nachgewiesen.
Berechnungen der relativen Lungenimpulsrate nach gleichzeitiger intraarterieller und intravenöser Injektion von Partikeln ergab nach Auswertung mit der vorgegebenen automatischen Regions-Maske eine Abweichung von 0,1 $\pm$ 5,4 %. Wie bei den Tierversuchen war die Berechnung der Shunts aus spät aufgenommenen Szintigrammen mit großen Fehlern behaftet, so daß sich empfiehlt, die Scans möglichst sofort anschließend an die Injektion der HAM zu erstellen.

Die Methode ist mit einer Abweichung von höchstens 10 % sehr gut zur quantitativen Bestimmung peripherer arterio-venöser Shunts geeignet. Bereits bei Lungenaktivitäten von 3 % ist ein peripherer Shunt mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,5 % bewiesen.

8. Literaturverzeichnis

1. ABRAMSON, D.I.:
Pathophysiology of arteriovenous shunts in the extremities.
J. Cardiovasc. Surg. Suppl. 6 (1965) 217-230

2. ALLEN, D.R., FERENS, J.M., CHENEY, F.W. and NELP, W.B.:
Critical Evaluation of Acute Cardiopulmonary Toxicity of Microspheres.
J. Nucl. Med. 19 (1978) 1204-1208

3. ALLEN, D.R., NELP, W.B., CHENEY, F.W. and HARTNETT, D.E.:
Studies of Acute Cardiopulmonary Toxicity of Sn-Macroaggregated Albumin in the Dog.
J. Nucl. Med. 15 (1974) 567-571

4. ANGER, H.O.:
Scintillation Camera with Multichannel Collimators.
J. Nucl. Med. 5 (1964) 515-531

5. ANGER, H.O.:
Whole-Body Scanner Mark II.
J. Nucl. Med. 7 (1966) 331 - 332

6. ANGER, K.:
Quantitative Ganzkörperskelett-Szintigraphie, Kinetik und klinische Bedeutung.
Habilitationsschrift Tübingen 1975

7. ANGER, K., FEINE, U., LÖSER, H., SEBOLDT, H., STUNKAT, R. und WEIGEL, R.:
Bedeutung der Lungen- und Ganzkörperszintigraphie bei der Diagnostik angeborener zyanotischer Herzvitien. In: H.W. Pabst, G. Hör und L. Schmidt: Nuklearmedizin.
Stuttgart (1975) 101 - 105

8. ANGER, K., SEBOLDT, H., LÖSER, H., WOLF, K.J., HOFFMEISTER, H.E., FEINE, U. und WEIGEL, R.:
Die quantitative Lungen- und Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Partikeln in der kardiologischen und angiologischen Diagnostik. I. Die quantitative Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Partikeln. - Methodische Grundlagen. Im Druck.

9. ARIMIZU, N. and MORRIS, A.C.:
Quantitative Measurements of Radioactivity in Internal Organs by Area-Scanning. J. Nucl. Med. 10 (1969) 265 - 269

10. AROM, K.V. and LYONS, G.W.:
Traumatic pulmonary arteriovenous fistula.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 918 - 920

11. BIRNHOLZ, J.C.:
Radionuclide angiography in the diagnosis of aortocaval fistula
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65 (1973) 292 - 295

12. BLIEK, A.J. and BACHINSKY, J. E.:
Two Severe Reactions Following a Pulmonary Scan in a Patient with Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis.
J. Nucl. Med. 12 (1971) 90 - 92

13. BOLLINGER, A., VOGT, B., LÜTHY, E. and HEGGLIN, R.:
Flow measurements in patients with multiple arteriovenous fistulas of the extremities.
Helv. med. Acta 30 (1966) 76 - 87

14. BRALET, J., MORFAUX, C., ROCHETTE, L. et BRALET, A.M.:
Estimation des circulations régionales chez le rat:
Résultats obtenus par utilisation de microsphères de 15 et 50 microns de diamètre et de rubidium.
Arch. int. Physiol. Biochim. 85 (1977) 39 - 49

15. BROWNELL, G.L., ELLETT, W.H. and REDDY, A.R.:
Absorbed Fractions for Phonton Dosimetry.
MIRD Pamphlet No. 3, J. Nucl. Med. (1968) Suppl. No. 1

16. BUCKBERG, G.D., LUCK, J.C., PAYNE, D.B., HOFFMAN, J.I.E., ARCHIE, J.P. and FIXLER, D.E.:
Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 31 (1971) 598 - 604

17. BUDINGER, T.F.:
Quantitative Nuclear Medicine Imaging.
In: J.H. Lawrence (Editor): Recent Advances in Nuclear Medicine.
New York 1974

18. BURDINE, J.A., SONNEMAKER, R.E., RYDER, L.A. and SPJUT, H.J.:
Perfusion Studies with Technetium-99m Human Albumin Microspheres (HAM).
Radiology 95 (1970) 101 - 107

19. BUSSE, W., REED, C., TYSON, I. and BIRNBAUM, M.:
Prolonged Retention of Radioactivity Following Perfusion Lung-Scan in Asthmatic Patients.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 837 - 839

20. COHEN, S.E., MATOLO, N.M. and WOLFMAN, E.F.:
Arteriovenous Fistula for Revascularization of the Ischemic Extremity.
Vasc. Surg. 10 (1976) 238 - 250

21. CREASY, R.K. KAHANPÄÄ, K.V. and DE SWIET, M.:
Trapping of Radioactive Microspheres in the Pregnant and Non-Pregnant Rabbit.
Acta physiol. scand. 90 (1974) 252 - 259

22. CRONENWETT, J.L. and LINDENAUER, S.M.:
Direct measurement of arteriovenous anastomotic blood flow after lumbar sympathectomy. Surgery 82 (1977) 82 - 89

23. DALTON, M.L., WHEELER, D.K., DIVALL, P.E. and BRICKER, D.L.:
Anterior tibial fistula following closed fracture of the tibia.
Tex. St. J. Med. 73 (1977) 49 - 51

24. DAVIS, M.A. and TAUBE, R.A.:
Pulmonary Perfusion Imaging: Acute Toxicity and Safety Factors as a Function of Particle Size.
J. Nucl. Med. 19 (1978) 1209 - 1213

25. DELANEY, J.P. and SCARPINO, J.:
Limb arteriovenous shunting following sympathetic denervation.
Surgery 73 (1973) 202 - 206

26. DWORKIN, H.J., SMITH, J.R. and BULL, F.E.:
Reaction after Administration of Macroaggregated Albumin for a Lung Scan.
New Eng. J. Med. 275 (1966) 376

27. EISSNER, D.,HAHN, K., KUTZNER, J., WOLF, R., BROD,K.H., GRIMM, W., HÜLSE, R. und GECHTER, M.:
Untersuchungen zum biologischen Verhalten verschiedener Albuminpräparationen zur Lungenszintigraphie. In: H.W. Pabst, G. Hör, L. Schmidt: Nuklearmedizin.
Stuttgart (1975) 827 - 832

28. ELLET, W.H., CALLAHAN, A.B. and BROWNELL, G.L.:
Gamma-ray dosimetry of internal emitters.
Monte Carlo calculations of absorbed dose from point sources.
Brit. J. Radiol. 37 (1964) 45 - 52

29. ELLETT, W.H., CALLAHAN, A.B. and BROWNELL, G.L.:
Gamma-ray dosimetry of internal emitters.
II.: Monte Carlo calculations of absorbed dose from uniform sources.
Brit. J. Radiol. 38 (1965) 541 - 544

30. FEINE, U. und BÄUCKER, K.:
Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung von der Ganzkörper- und Organaktivität im Szintigramm. In: H.W. Pabst, G. Hör: Nuklearmedizin. Stuttgart (1973) 215 - 218

31. FEINE, U. und ZUM WINKEL, K.:
Nuklearmedizinisch-Szintigraphische Diagnostik. Stuttgart 1980

32. GARDNER, T.J., GREYSON, N.D., RHODES, B.A. and WILLIAMS, G.M.:
The Clinical Usefulness of Leg Scanning with Radioactive Microspheres in Arterial Insufficiency.
Surg. Forum 23 (1972) 247 - 249

33. GATES, G.F. and GORIS, M.L.:
Suitanility of Radiopharmaceuticals for Determing Right-to-Left Shunting: Concise Communication.
J. Nucl. Med. 18 (1977) 255 - 257

34. GATES, G.F., ORME, H.W. and DORE, E.K.:
Measurement of Cardiac Shunting with Technetium-Labeled Albumin Aggregates.
J. Nucl. Med. 12 (1971) 746 - 749

35. GATES, G.F., ORME, H.W. and DORE, E.K.:
Cardiac Surgery in Cyanotic Children Assessed by ^{99m}Tc-Macroaggregated Albumin (MAA).
J. Nucl. Med. 14 (1973) 398

36. GATES, G.F., ORME, H.W. and DORE, E.K.:
Cardiac Shunt Assessment in Children with Macroaggragated Albumin Technetium-99m. Radiology 112 (1974) 649 - 653

37. GATES, G.F., ORME, H.W. and DORE, E.K.:
Surgery of congenital heart disease assessed by radionuclide scintigraphy.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 69 (1975) 767 - 775

38. GATES, G.F., ORME, H.W. and DORE, E.K.:
Surgical Systemic-Pulmonic Shunts Assessed by Radionuclide Scintiscanning.
J. Nucl. Med. 16 (1975) 528 - 529

39. GIRARD, C. GRAHAM, J.H. and JOHNSON, W.C.:
Arteriovenous hemangioma (arteriovenous shunt).
A clinicopathological and histochemical study.
J. Cutaneous Path. 1 (1974) 73 - 87

40. GÖTHLIN, J., LINDSTEDT, E. and OLIN, T.:
A Dye-Dilution Method for the Determination of Blood Flow in Cimino-Brescia Arteriovenous Fistulae.
Invest. Urol. 15 (1977) 167 - 168

41. GRUNERT, V., MOSTBECK, A. und VALENCAK, E.:
Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Shuntvolumens bei Carotis-interna- und Sinus-cavernosus-Fisteln.
Acta chir. austr. 54 (1970) 84 - 88

42. HALES, J.R.S.:
Radioactive microsphere techniques for studies of the circulation.
Clin. Exp. Pharm. Physiol. Suppl. 1 (1974) 31 - 46

43. HAMMERSEN, F.:
Vorkommen, Struktur und Funktion echter arteriovenöser Anastomosen beim Menschen. In: J.F. Vollmar, F.P. Nobbe (Hrsg.):
Arteriovenöse Fisteln-Dilatierende Arteriopathien (Aneurysmen).
Stuttgart (1976) 1 - 18

44. HARDING, L.K., HORSFIELD, K., SINGHAL, S.S. and CUMMING, G.:
The Proportion of Lung Vessels Blocked by Albumin Microspheres.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 579 - 581

45. HECK, L.L. and DULEY, J.W.:
Statistical Considerations in Lung Imaging with ^{99m}Tc Albumin Particles.
Radiology 113 (1974) 675 - 679

46. HEYMANN, M.A., PAYNE, B.D., HOFFMAN, J.I.E. and RUDOLPH, A.M.: Blood Flow Measurements With Radionuclide-labeled Particles.
Progr. Cardiovasc. Dis. 20 (1977) 55 - 79

47. HUBER, P. und RÖSLER, H.:
Die Bedeutung der Angioszintigraphie in der Neuroradiologie.
Schweiz. med. Wschr. 99 (1969) 757 - 763

48. HUNTER, W.:
The History of an Aneurysm of the Aorta, with some Remarks on Aneurysm in General. In: Medical Observations and Inquiries, Vol. 1, Fourth Edition, Corrected. London (1771) 323 - 357

49. HURLEY, P.J., STRAUSS, H.W., RHODES, B.A. and WAGNER, H.N.:
Quantification of Transpulmonary Shunting in Man by Measuring Labeled Particle Distribution.
J. Nucl. Med. 10 (1969) 344 - 345

50. IZQUIERDO, G.F., CUARON, A., GUERRERO, M., COBOS, D., TREVINO, H. and RAMIREZ DE CERVANTES, M.E.:
Scanning of the peripheral circulation of the limbs.
J. Cardiovasc. Surg. 6 (1968) 77 - 86

51. KAIHARA, S., VAN HEERDEN, P.D., MIGITA, T. and WAGNER, H.N.:
Measurements of distribution of cardiac output.
J. appl. Physiol. 25 (1968) 696 - 700

52. KAPPERT, A.: Klinik und Diagnose der arteriovenösen Fisteln.
In: J.F. Vollmar, F.P. Nobbe (Hrsg.): Arteriovenöse Fisteln-Dilatierende Arteriopathien (Aneurysmen)
Stuttgart (1976) 29 - 37

53. KAPPERT, A. und RÖSLER, H.:
Die nuklearmedizinische Analyse der peripheren Strombahn mit Hilfe von 99m-Technetium.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 1087 - 1093, 1119 - 1125

54. KATZ, M.A. and BLANTZ, R.C.:
Geometric error in tissue gamma-counting: methods for minimization.
J. Appl. Physiol. 32 (1972) 533 - 534

55. KENNADY, J.C. and TAPLIN, G.V.:
Albumin Macroaggregates for Brain Scanning: Experimental Basis and Safety in Primates.
J. Nucl. Med. 6 (1965) 566 - 581

56. KLENSCH, H., HOHNEN, H.W. und RICHTER, W.:
Das Schlagvolumen des Herzens vor und nach Operation traumatischer arterio-venöser Fisteln der unteren Extremitäten.
Z. Kreisl.-Forsch. 48 (1959) 153 - 161

57. KUNKEL, G. und KOPPENHAGEN, K.:
Über den Nachweis arteriovenöser Anastomosen (AVA) in der oberen Extremität bei Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern.
Z. Kreisl.-Forsch. 60 (1971) 60 - 72

58. LINDEMAYR, W., LOFFERER, O., MOSTBECK, A. and PARTSCH, H.:
Arteriovenous Shunts in Primary Varicosis? A Critical Essay.
Vasc. Surg. 6 (1972) 9 - 13

59. LINDER, F., LAUBACH, K. und KRUMHAAR, D.:
Chirurgische Therapie der erworbenen arteriovenösen Fisteln.
In: J.F. Vollmar und F.P. Nobbe: Arteriovenöse Fisteln-Dilatierende Arteriopathien (Aneurysmen).
Stuttgart (1976) 55 - 66

60. LOCHER, J.T., DUNANT, J.H., FRIDRICH, R. und WAIBEL, P.:
Nachweis von arteriovenösen Kurzschlüssen in den unteren Extremitäten mit ^{131}J-MAA und ^{99m}Tc-Mikrosphers am Beispiel der lumbalen Sympathektomie.
Fortschr. Röntgenstr. 120 (1974) 78 - 83

61. LOEVINGER, R. and BERMAN, M.:
A Schema for Absorbed-Dose Calculations for Biologically-Distributed Radionuclides.
MIRD Pamphlet No. 1, J. Nucl. Med. Suppl. No. 1 (1968) 7 - 14

62. LOFFERER, O., MOSTBECK, A. und PARTSCH, H.:
Untersuchungen zur Extremitätendurchblutung mit besonderer Berücksichtigung arteriovenöser Kurzschlüsse.
Rad. biol. Ther. 10 (1969) 283 - 288

63. LOPEZ-MAJANO, V., RHODES, B.A. and WAGNER, H.N.:
Arteriovenous shunting in extremities.
J. Appl. Physiol. 27 (1969) 782 - 786

64. LOUBEAU, J.M. and BAHNSON, H.T.:
Traumatic false aneurysm and arteriovenous fistula of the profunda femoris artery: Surgical management and review of the literature.
Surgery 81 (1977) 222 - 227

65. LÜTGEMEIER, J. und HEBESTREIT, H.P.:
Reduktion der Strahlenbelastung - Die Lungenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Mikrosphären.
Fortschr. Röntgenstr. 116 (1972) 534 - 540

66. MALOV, G.A., MATEEVA, A.I., LITVINOV, A.P. i MOSKALENKO, Ju.D.:
Radioizotopnoe opredelenie velichiny sbrosa krovi pri arterio-venoznykh svishchakh.
Med. Radiol. (Mosk.) 20 (10/1975) 3 - 8

67. MAMERE, L., QUANCARD, X., MASSON, B., ARAN, F.X., BASSE-CATHALINAT, B., PUECH, B. et ARNAUD, D.:
Critères isotopiques pour évaluer les effets de la sympathectomie lombaire.
Acta chir. belg. 76 (1977) 49 - 53

68. MAYNEORD, W.V.:
Some Applications of Nuclear Physics to Medicine.
Brit. J. Radiol. Suppl. No. 2 (1950)

69. MERNAGH, J. R., SPIERS, E.W. and ADISESHIAH, M.:
The Measurement of Radioactive Microspheres in Biological Samples.
Phys. med. biol. 21 (1976) 646 - 650

70. MISHKIN, F.S. and BRASHEAR, R.E.:
Pulmonary and Systemic Blood Pressure Responses to Large Doses of Albumin Microspheres.
J. Nucl. Med. 12 (1971) 251 - 252

71. MIYAMAE, T., FUJIOKA, M., TSUBOGO, Y., TONARIYA, Y., DOHI, Y., AKASHI, Y. and WATANABE, H.:
Detection of a Large Arteriovenous Fistula between the Internal Iliac Vessels by Radionuclide Angiography.
J. Nucl. Med. 20 (1979) 36 - 38

72. MOSTBECK, A.:
Nuklearmedizinische angiologische Untersuchungsmethoden für die Extremitäten.
Wien. Z. inn. Med. 53 (1972) 463 - 500

73. MÜLLER-SCHAUENBURG, W., BÄUCKER, K. und FEINE, U.:
Über das Prinzip des geometrischen Mittels bei der quantitativen Doppel-Detektor-Szintigraphie und weitere Schritte zu einer vollständigen Korrektur der Schwächung.
Fortschr. Röntgenstr. 118 (1973) 589 - 597

74. NAGAI, T., JIMBO, M. and SANO, K.:
Cerebro-Pulmonary Scan Using Macroaggragated Albumin as a Quantitation of Intracerebral Arterio-Venous Shunting.
J. Nucl. Med. 8 (1967) 709 - 722

75. NEUTZE, J.M., WYLER, F. and RUDOLPH, A.M.:
Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits.
Amer. J. Physiol. 215 (1968) 486 - 495

76. NOVAK, D.:
Untersuchungen über die Anwendbarkeit von ^{99m}Tc-markierter Humanalbumin-Mikrosphären (^{99m}Tc-HAM) zur Perfusionsszintigraphie der Lunge. II. Berechnungen der Strahlenbelastung.
Strahlentherapie 142 (1971) 546 - 552

77. PABST, H.W., HÖR, G. und KRIEGEL, H.:
Einführung in die Nuklearmedizin. Stuttgart 1975.

78. PARTSCH, H., LOFFERER, O. und MOSTBECK, A.:
Shuntvolumenbestimmung bei gemischten Angiodysplasien der Extremitäten.
Wien. klin. Wschr. 85 (1973) 544 - 547

79. PASCHKE, K.G., HÜRING, H., SCHOOP, W. und ZEITLER, E.:
Untersuchungen zur Angioszintigraphie der Hände und Füße.
Fortschr. Röntgenstr. 115 (1971) 333 - 339

80. PAQUALINI, R., PLASSIO, G. and SOSI, S.:
The preparation of albumin microspheres.
J. Biol. Nucl. Med. 13 (1969) 80 - 84

81. PETTY, W., WINTER, R.B. and FELDER, D.:
Arteriovenous Fistula for Treatment of Discrepancy in Leg Length.
J. Bone Joint Surg. 56 (1974) 581 - 586

82. PHIBBS, R.H., WYLER, F. and NEUTZE, J.M.:
Rheology of Microspheres injected into Circulation of Rabbits.
Nature (Lond.) 216 (1967) 1339 - 1340

83. PRITCHARD, D.A., MALONEY, J.D., BARNHORST, D.A. and SPITTELL, J.A.:
Traumatic Popliteal Arteriovenous Fistula.
Arch. Surg. 112 (1977) 849 - 852

84. PRITCHARD, D.A., MALONEY, J.D., SEWARD, J.B., TAJIK, A.J., FAIRBAIRN, J.F. and PAIROLERO, P.C.:
Peripheral Arteriovenous Fistula.
Mayo Cli. Proc. 52 (1977) 186 - 190

85. RAITHEL, D.:
Aneurysma der Vena iliaca bei 25 Jahre bestehender Fistel zwischen Arteria und Vena femoralis.
Med. Kli. 67 (1972) 13 - 15

86. RAU, G.:
Pathophysiologie der arteriovenösen Fistel im großen Kreislauf.
In: J.F. Vollmar und F.P. Nobbe (Hrsg.): Arteriovenöse Fisteln-Dilatierende Arteriopathien (Aneurysmen).
Stuttgart (1976) 18 - 29

87. REDDY, A.R., ELLET, W.H. and BROWNELL, G.L.:
Gamma-ray dosimetry of internal emitters. III. Absorbed fractions for low energy gamma-rays.
Brit. J. Radiol. 40 (1967) 512 - 515

88. RHODES, B.A.:
Low Probability of Allergic Reaction to Albumin Microspheres.
J. Nucl. Med. 12 (1971) 649 - 650

89. RHODES, B.A.:
Blood Flow Through Arteriovenous Anastomoses. In: W. Horst (Editor): Frontiers of Nuclear Medicine. Berlin (1971) 262 - 271

90. RHODES, B.A., RUTHERFORD, R.B., LOPEZ-MAJANO, V., GREYSON, N.D. and WAGNER, H.N.:
Arteriovenous Shunt Measurements in Extremities.
J. Nucl. Med. 13 (1972) 357 - 362

91. RHODES, B.A., STERN, H.S., BUCHANAN, J.W., ZOLLE, I. and WAGNER, H.N.:
Lung Scanning with ^{99m}Tc-Microspheres.
Radiology 99 (1971) 613 - 621

92. RHODES, B.A., ZOLLE, I., BUCHANAN, J.W. and WAGNER, H.N.:
Radioactive Albumin Microspheres for Studies of the Pulmonary Circulation.
Radiology 92 (1969) 1453 - 1460

93. ROHN, F.:
Über die in-vivo-Stabilität ^{99m}Tc markierter Albuminpartikel.
Inaug. Dissertation Tübingen 1979

94. RUSIN, L.J. and HARRELL, E.R.:
Arteriovenous Fistula.
Arch. Dermatol. 112 (1976) 1135 - 1138

95. SASAKI, Y. and WAGNER, H.N.:
Measurement of the distribution of cardiac output in unaesthetized rats.
J. Appl. Physiol. 30 (1971) 879 - 884

96. SEBOLDT, H.:
Die quantitative Ganzkörperszintigraphie, eine neue Methode zur Bestimmung von intra- und extrakardialen Kreislaufkurzschlüssen - Modellversuche, Tierexperimente, Untersuchungen am Menschen und klinische Anwendung.
Habilitationsschrift Tübingen 1980

97. SEBOLDT, H., LÖSER, H., ANGER, K., STUNKAT, R. und WEIGEL, R.:
Nuklearmedizinische Untersuchungen zur Bestimmung des Rechts-Links-Shunts und der Lungendurchblutung am Lungen- und Ganzkörperszintigramm bei Säuglingen und Kindern mit angeborenen zyanotischen Herzvitien.
Thoraxchirurgie 22 (1974) 348 - 354

98. SERGEEVA, K.A., DUKHIEVA, L.I., PIVOVAROVA, G.M. i TRAKOVSKAIA, E.D.:
Osobennosti gemodinamiki u bol'nykh s vrozhdennymi arterio-venoznymi svishchami nizhnikh konechnoste'i.
Klin. Med. (Mosk.) 53 (8/1975) 100 - 104

99. SHARMA, R.R.:
Depth Independence in Quantitative Radioisotope Imaging.
Brit. J. Radiol. 41 (1968) 949

100. SHERMAN, J.L.:
Normal Arteriovenous Anastomoses
Medicine 42 (1963) 247 - 267

101. SMITH, E.M.:
Internal Dose Calculation for ^{99m}Tc.
J. Nucl. Med. 6 (1965) 231 - 251

102. STAHL, F., DIETZ, R. and GROSS, F.:
Irreversible shock in rats after injection of microspheres in the renal artery.
Experientia 33 (1977) 333 - 335

103. STRAUSS, H.W., HURLEY, P.J., RHODES, B.A. and WAGNER, H.N.:
Quantification of right-to-left transpulmonary shunts in man.
J. Lab. a. Clin. Med. 74 (1969) 597 - 607

104. SUCHATO, C., SUWANRAKS, C., SUKAPANPOTHARAM, C. and SUKUMALANANDANA, S.:
Spontaneous Closure of Traumatic Arteriovenous Fistula.
Radiology 118 (1976) 291 - 292

105. SZYMENDERA, J., MIODUSZEWSKA, O., LICINSKA, I., CZARNOMSKA, A. and LUCKA, B.:
Pathologic Changes in the Lungs of Mice Following Injection of Human Albumin Microspheres.
J. Nucl. Med. 18 (1977) 478 - 482

106. TAPLIN, G.V., JOHNSON, D.E., DORE, E.K. and KAPLAN, H.S.:
Suspensions of Radioalbumin Aggregates for Photoscanning the Liver, Spleen, Lung and Other Organs.
J. Nucl. Med. 5 (1964) 259 - 275

107. TAPLIN, G.V., JOHNSON, D.E., DORE, E.K. and KAPLAN, H.S.:
Lung Photoscans with Macroaggregates of Human Serum Radioalbumin.
Hlth. Phys. 10 (1964) 1219 - 1227

108. THOMAS, L. BERARD, P., JANIN, G. et CHAVENT, B.:
Les fistules artério-veineuses à gros débit.
Nouv. presse med. 6 (1977) 1225 - 1228

109. 3M Brand Instant Microspheres. Product information.

110. TOTHILL, P. and GALT, J.M.:
Quantitative Profile Scanning for the Measurement of Organ Radioactivity.
Phys. med. biol. 16 (1971) 625 - 634

111. TOUSSAINT, D. et SCHOUTENS, A.:
Embolies oculaires par injection intra-artérielle de microsphères d'albumine: étude histologique chez l'homme et chez l'animal.
Bull. Soc. belge Ophtal. 168 (1974) 842 - 854

112. UGNENKO, N.M. i NOVIKOV, Ju.D.:
Funktsional'naia i morfologicheskaia kharakteristika sosudistogo rusla konechnoste'i pri arterio-venozhnykh shuntakh.
Vestn. Khir. 114 (2/1975) 74 - 78

113. VACCARO, E., LUCANTONI, A., SOLITRO, A. e PEVERINI, M.:
Considerazioni su un caso di fistola arteriovenosa poplitea con secondario aneurisma della vena iliaca esterna.
Min. Cardioang. 23 (1975) 784 - 795

114. VINCENT, W.R., GOLDBERG, S.J. and DESILETS, D.:
Fatality Immediately Following Rapid Infusion of Macroaggregates of ^{99m}Tc Albumin (MAA) for Lung Scan.
Radiology 91 (1968) 1181 - 1184

115. VOLLMAR, J.F.:
Zur Geschichte und Terminologie der Syndrome nach F.P. Weber und Klippel-Trenaunay. In: J.F. Vollmar und F.P. Nobbe (Hrsg.): Arteriovenöse Fisteln - Dilatierende Arteriopathien (Aneurysmen).
Stuttgart (1976) 38 - 49

116. WAGNER, H.N. and RHODES, B.A.:
Radioactive Tracers in Diagnosis of Cardiovascular Disease.
Progr. Cardiovasc. Dis. 15 (1972) 1 - 24

117. WAIBEL, P.P., LOCHER, J.T., DUNANT, J.H. and FRIDRICH, R.:
Increase of arteriovenous shunts after lumbar sympathectomy.
J. Cardiovasc. Surg. Suppl. 14 (1973) 638 - 641

118. WARREN, D.J. and LEDINGHAM, J.G.G.:
Measurement of cardiac output distribution using microspheres. Some practical and theoretical considerations.
Cardiovasc. Res. 8 (1974) 570 - 581

119. ZUM WINKEL, K.:
Nuklearmedizin. Heidelberg 1975

120. YA, P.M., GUZMAN, T., LOKEN, M.K. and PERRY, J.F.:
Isotope localization with tagged microspheres.
Surgery 49 (1961) 644 - 650

121. YAMADA, H., MAC DONALD, N.S. and TAPLIN, G.V.:
Factors in Improving Yield and Quality of ^{99m}Tc-Labeled Serum Albumin.
J. Nucl. Med. 10 (1969) 454

122. ZOLLE, I., RHODES, B.A., BUCHANAN, J.W. and WAGNER, H.N.:
Properties and Uses of Radioactive Albumin Microspheres.
J. Nucl. Med. 9 (1968) 363

123. ZOLLE, I., RHODES, B.A. and WAGNER, H.N.:
Preparation of Metabolizable Radioactive Human Serum Albumin Microspheres for Studies of the Circulation.
Int. J. Appl. Rad. Isotop. 21 (1970) 155 - 167

Mein herzlicher Dank für alle Hilfe bei der vorliegenden Arbeit gilt:

Herrn Priv. Doz. Dr. H. SEBOLDT für die Überlassung des Themas, die gemeinsame Versuchsdurchführung und Beratung bei Erstellung dieser Arbeit

Herrn Professor Dr. U. FEINE, Herrn Professor Dr. K. ANGER, Herrn Dr. Dr. W. MÜLLER-SCHAUENBURG und Herrn K. KÜPER für Beratung bei Fragen der Aufnahme der Szintigramme und deren Computer-Auswertung, sowie für die freundliche Überlassung eines Scanners und Rechners und aller sonstigen benötigten Mittel zur Szintigraphie.

Herrn Professor Dr. K. VOIGT und Herrn Priv. Doz. Dr. P. STOETER für die Überlassung von Patienten zum Hirn-Ganzkörperszintigramm

Herrn Professor Dr. G. BREITLING für die Hilfe bei der Berechnung der Strahlenbelastung

Lebenslauf

Am 11. März 1955 wurde ich, Karl-Heinz Friese, als Sohn von Karl Friese und von Gertrud Friese, geb. Eberling, in Stuttgart geboren. Von Ostern 1962 bis Ostern 1966 besuchte ich die Falkertschule in Stuttgart, anschließend ab Ostern 1966 das Dillmann-Gymnasium in Stuttgart, wo ich am 31. Mai 1974 die Reifeprüfung ablegte.
Im Wintersemester 1974/75 studierte ich ein Semester Chemie an der Universität Stuttgart. Mit dem Studium der Medizin begann ich an der Universität Tübingen im Sommersemester 1975. Im Wintersemester 1976/77 begann ich gleichzeitig ein Studium der Politikwissenschaft an der Universität Tübingen. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1977 in Tübingen. Im Juli 1978 legte ich die Zwischenprüfung im Fach Politikwissenschaft ab. Am 22. August 1980 heiratete ich Cornelia Müller. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 9. April 1981 in Stuttgart.